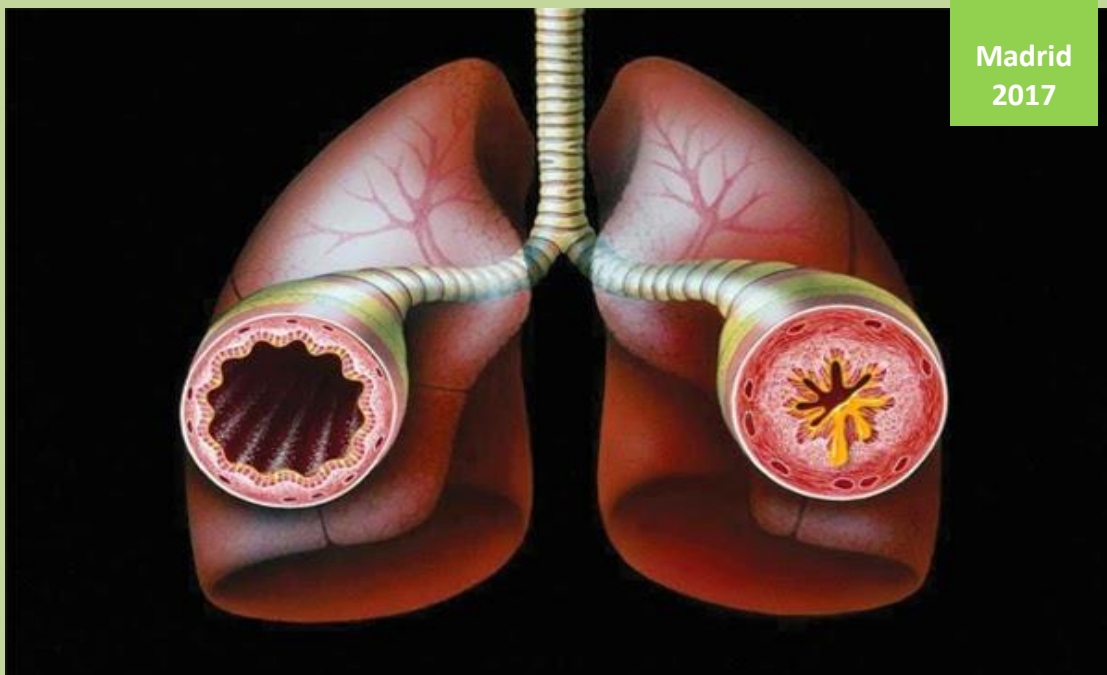


Madrid
2017



*VALORACIÓN DE PRUEBAS DE
PROVOCACIÓN BRONQUIAL
INESPECÍFICA CON OSCILOMETRÍA DE
IMPULSOS Y ESPIROMETRÍA EN NIÑOS*

TESIS DOCTORAL
PAMELA JARA GUTIERREZ



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA | DEPARTAMENTO DE
MEDICINA

Universidad Autónoma de Madrid

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina



***“VALORACIÓN DE PRUEBAS DE PROVOCACIÓN
BRONQUIAL INESPECIFICA CON OSCILOMETRÍA DE
IMPULSOS Y ESPIROMETRÍA EN NIÑOS”***

TESIS DOCTORAL

Autor:

Dña. Pamela Francesca Jara Gutiérrez

Director:

Dr. Joaquín Sastre Domínguez

Madrid, MAYO 2017

*“Todos tus sueños pueden hacerse realidad
si tienes el coraje de perseguirlos”.*

Walt Disney

Este trabajo está dedicado a:

Mis padres, por ser mi fuerza y la luz de mi vida

Mis hermanos, por ser mi inspiración y motivación

Mi esposo, por ser mi compañero de siempre, mi empuje y apoyo

Mi familia, a los que están aquí y los que están ahí en el cielo

Mis amigos y compañeros por la huella que han dejado en mí

Agradecimientos

Agradezco a Dios, por todas las bendiciones recibidas, por haberme puesto en el camino de la medicina, que me da muchas satisfacciones.

Gracias a mis padres, por todo lo que me han dado y siguen dando, por su ejemplo y cariño, por darme fuerzas a pesar de la distancia, por escucharme y aconsejarme, por sus oraciones y todo su amor. Cada paso que doy lleva un poco, o mucho, de ustedes.

A Daniel, mi esposo, gracias por apoyarme, estar a mi lado y animarme para lograr esto, como bien dijiste tenemos muchos sueños juntos, así que con este trabajo completo la mitad de uno de ellos. Te quiero mi compañero de siempre.

A mis hermanos porque son mi motivación e inspiración. Gracias por ser ese impulso para lograr mis objetivos y por la confianza que tienen en mí.

A mi familia, porque a pesar de la distancia, nunca me ha faltado su apoyo, y cada uno a su manera me recarga de energía para seguir.

A Joaquín, gracias por tus enseñanzas desde la residencia. Gracias por tu tiempo, dedicación, consejo y apoyo para ver realizado este trabajo.

A Mar por tu apoyo desde el inicio, por tus ánimos y optimismo conmigo.

A Ery y Manoli, este trabajo es en gran parte suyo, sin ustedes no hubiese sido posible. Gracias por todo su tiempo y apoyo, no solo con los pacientes, si no con mi día a día. Hicieron que el tiempo dedicado a la tesis sea más llevadero y agradable. Gracias por su amistad, cariño y por hacerme sentir como en casa.

A Silvi, por ser más que mi amiga, por todo tu apoyo y estar siempre dispuesta a ayudarme, por estar pendiente de mí, por ser como eres.

Al servicio de Alergología de la Fundación Jiménez Díaz, que siempre será mi casa. A cada uno de sus miembros. Todos ustedes han dejado huella en mí. Gracias por sus enseñanzas y amistad.

A Ignacio Mahillo, por su paciencia y dedicación con este trabajo, por responder mis innumerables llamadas y correos electrónicos.

A Patricia Chocano por todo el tiempo que ha dedicado a este trabajo y a mis dudas. Gracias por tu amistad, apoyo y ánimos.

A Salvo y Cris por ser mi familia zuriquesa y que no se cansaron de darme ánimos

A la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de San Agustín en Arequipa, el lugar que me dio los conocimientos que me permiten disfrutar de la Medicina.

Finalmente, el agradecimiento a los pacientes y padres de los pacientes que aceptaron participar y colaborar con este estudio. Gracias por su comprensión y el tiempo que dedicaron a mi trabajo.

Este trabajo ha sido realizado en el servicio de Alergología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, bajo la dirección del Dr. Joaquín Sastre Domínguez.

INDICE

RESUMEN	15
SUMMARY	19
INTRODUCCIÓN	23
I. CONCEPTO ASMA	23
II. EPIDEMIOLOGIA DEL ASMA.....	23
III. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO	25
A. CLÍNICA	25
B. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	28
a) Pruebas de función pulmonar	29
1. Espirometría.....	29
2. Monitorización del flujo espiratorio máximo.....	34
3. Oscilometría de impulsos.....	35
4. Medición de volúmenes pulmonares.....	42
b) <i>Cuantificación de la inflamación</i>	43
1. Lavado bronquial.....	43
2. Espujo inducido	44
3. Determinación de los niveles de óxido nítrico en aire espirado	46
c) Pruebas de provocación bronquial	47
1. Metacolina	48
2. Manitol	51
3. Hiperventilación eucápnica (HVE)	52
✱ Oscilometría y pruebas de provocación bronquial	53
OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	57
I. OBJETIVO PRINCIPAL	57
II. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	57
III. HIPÓTESIS DE TRABAJO	57
MATERIAL Y MÉTODOS	59
I. DISEÑO DEL ESTUDIO	59
II. ÁMBITO, POBLACIÓN Y PERIODO DE ESTUDIO	59

III.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	59
IV.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	59
V.	TAMAÑO MUESTRAL.....	60
VI.	ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO	60
	A. Consentimiento informado	60
	B. Confidencialidad de los datos	60
	C. Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica.....	61
VII.	RECOLECCIÓN DE DATOS Y PROCEDIMIENTO.....	61
	A. Oscilometría basal	62
	B. Espirometría basal.....	62
	C. Provocación bronquial con metacolina.....	63
	D. Provocación bronquial con manitol	66
	E. Prueba de hiperventilación voluntaria eucápnica con aire seco	68
VIII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	69
	RESULTADOS.....	73
I.	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES.....	73
II.	DESCRIPCIÓN DE LAS PRUEBAS DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL	73
	A. Eficacia diagnóstica de las pruebas de provocación bronquial.....	73
	B. Variación de los parámetros de oscilometría durante las pruebas de provocación bronquial	76
III.	RELACIÓN ENTRE LA CAÍDA DE FEV1 Y LOS DISTINTOS PARÁMETROS DE LA OSCILOMETRÍA DE IMPULSOS	80
	A. Variación de los parámetros de oscilometría y del FEV1 en la espirometría.....	80
	B. Correlación entre la variación de los parámetros de oscilometría y la caída del FEV1 en la espirometría	85
	C. Capacidad de cada parámetro de oscilometría para detectar la obstrucción bronquial basada en los valores de FEV1.	86
IV.	ESTIMACIÓN DE LOS PUNTOS DE CORTE DE LOS PARAMETROS DE OSCILOMETRIA EN LAS DISTINTAS PRUEBAS DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL.....	93
	A. Selección de punto de corte más óptimo en nuestra serie para cada parámetro de oscilometría.....	93
	B. Aplicación de los puntos de corte para la detección de broncoconstricción en los pacientes con test de hiperreactividad bronquial positivo.....	95
	C. Determinación de la concentración de metacolina necesaria para producir una respuesta positiva, según los distintos puntos de corte de R5, X5 y AX.....	97
	a) PC para los diferentes puntos de corte de R5	97

b)	PC para los diferentes puntos de corte de x5	99
c)	PC para los diferentes puntos de corte de AX.....	101
D.	Determinación de la dosis de manitol necesaria para producir una respuesta positiva, según los distintos puntos de corte de R5, X5 y AX	103
a)	PD para los diferentes puntos de corte de R5.....	103
b)	PD para los diferentes puntos de corte de X5.....	105
a)	PD para los diferentes puntos de corte de AX	107
E.	Determinación del tiempo de seguimiento en HVE para dar una respuesta positiva, según los distintos puntos de corte de R5, X5 y AX.....	109
a)	Tiempo de seguimiento para los diferentes puntos de corte de R5	110
b)	Tiempo de seguimiento para los diferentes puntos de corte de X5	111
a)	Tiempo de seguimiento para los diferentes puntos de corte de AX.....	113
V.	VALORACIÓN DE BRONCOCONSTRICCIÓN PROXIMAL Y PERIFÉRICA.....	115
A.	Metacolina	115
B.	Manitol	117
C.	Hiperventilación eucápnica voluntaria.....	118
	DISCUSIÓN	121
I.	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES.....	122
II.	DESCRIPCIÓN DE LAS PRUEBAS DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL	122
A.	Eficacia diagnóstica de las pruebas de provocación bronquial.....	122
B.	Variación de los parámetros de oscilometría y del FEV1 en la espirometría.....	123
III.	RELACIÓN ENTRE LA CAÍDA DE FEV1 Y LOS DISTINTOS PARÁMETROS DE LA OSCILOMETRÍA DE IMPULSOS.....	124
A.	Correlación entre la variación de los parámetros de oscilometría y la caída del FEV1 en la espirometría	124
B.	Capacidad de cada parámetro de oscilometría para detectar la obstrucción bronquial basada en los valores de FEV1.	124
IV.	ESTIMACIÓN DE LOS PUNTOS DE CORTE DE LOS PARÁMETROS DE OSCILOMETRÍA EN LAS DISTINTAS PRUEBAS DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL.....	126
A.	Selección de punto de corte más óptimo en nuestra serie para cada parámetro de oscilometría	126
B.	Determinación de la concentración de metacolina necesaria para producir una respuesta positiva, según los distintos puntos de corte de R5, X5 y AX	128
C.	Determinación de la dosis de manitol necesaria para producir una respuesta positiva, según los distintos puntos de corte de R5, X5 y AX	129
D.	Determinación del tiempo de seguimiento en HVE para dar una respuesta positiva, según los distintos puntos de corte de R5, X5 y AX	130

V. VALORACIÓN DE BRONCOCONSTRICCIÓN PROXIMAL Y PERIFÉRICA	130
CONCLUSIONES	133
BLIOGRAFÍA	135
ANEXOS	145
ANEXO 1	145
ANEXO 2	146
ANEXO 3.....	150
ANEXO 4	151
ANEXO 5	153
ANEXO 6	155
ANEXO 7	157

RESUMEN

Introducción

El asma es una de las patologías crónicas infantiles más frecuentes, en donde la hiperreactividad bronquial es una característica clave.

La medición de los cambios en el FEV1 sigue siendo la principal medida y el estándar de oro para medir la hiperreactividad bronquial, por lo que su valoración suele estar limitada a niños mayores o adultos, quienes son capaces de realizar correctamente las maniobras de espirometría. Pero, en los niños pequeños es difícil obtener una curva de volumen de flujo reproducible en todas las etapas de las pruebas de provocación bronquial, por ello, la oscilometría de impulsos (IOS) es una técnica alternativa para el estudio de éstos pacientes, ya que ofrece la ventaja de ser una técnica simple, rápida, no invasiva, que no precisa de maniobras forzadas que podrían influir en el tono bronquial y no requiere un espacio confinado.

Si bien hay investigaciones que muestran buena correlación entre los diferentes parámetros de la IOS y la caída de FEV1 durante la realización de PPB, no hay un consenso en cuanto a que parámetro debe tomarse en cuenta para dar como positiva una prueba ni tampoco el porcentaje de variación o valor a tener en cuenta en cada parámetro para determinar que un paciente presenta hiperreactividad bronquial. Hay algunos estudios que han demostrado que la oscilometría es más sensible en la determinación del calibre de las vías respiratorias en niños asmáticos sometidos a tratamiento broncodilatador y pruebas de provocación bronquial.

Nuestra serie es una de las que cuenta con mayor número de pacientes y la única en España que compara espirometría y oscilometría de impulso en la realización de pruebas de provocación bronquial en niños. Si bien el tamaño muestral de HVE es pequeño, es el único estudio en niños que utiliza la IOS para valorar HRB por este método. Además es la más grande en la valoración de manitol por medio de oscilometría de impulsos.

Objetivo

Comparar la oscilometría de impulsos con la espirometría forzada en la valoración de hiperreactividad bronquial tras provocación bronquial inespecífica en niños con sospecha de asma.

Material y métodos

Los sujetos de estudio fueron todos aquellos niños de 3 a 14 años que consultaron en el periodo del 2013 al 2015 en el servicio de alergología del Hospital Fundación Jiménez Díaz por sospecha de asma y que fueron capaces de realizar una espirometría correctamente. Además se incluyó un grupo control de niños del mismo rango de edad sin síntomas sugerentes de asma y que también fuesen capaces de realizar correctamente las

espirometrías. Sus tutores firmaron el consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el comité ético del hospital.

Los sujetos fueron sometidos a pruebas de provocación bronquial con metacolina, manitol y/o aire seco. La valoración de la obstrucción bronquial se realizó simultáneamente con oscilometría de impulsos y espirometría tras la inhalación de cada concentración de manitol o metacolina y tras 0, 5, 10, 20, 30 minutos de la provocación con aire seco. Se realizó primero la medición con oscilometría para evitar el posible efecto modulador de la maniobra de espiración forzada en el tono bronquial.

Resultados

Un total de 190 niños fueron estudiados, 105 varones (55%) y 85 mujeres (45%) con una media de edad de 10.0 ± 3.1 años.

A 171 niños se les provocó con metacolina [132 (77,5%) positivos – 39 (22,5%) negativos], 98 con manitol [27 (27,5%) positivos – 71 (72,5%) negativos] y 35 HVE [13 (37,2%) positivos – 22 (62,8%) negativos].

Como era de esperar, al igual que el porcentaje de variación máxima del FEV1 en la espirometría, la mediana del porcentaje de variación en todos los parámetros de oscilometría fue mayor en aquellos pacientes con una provocación bronquial positiva que en los que tuvieron un resultado negativo.

Se observó que los distintos agentes broncoconstrictores (metacolina, manitol y aire seco) no inducen el mismo porcentaje de variación medido por espirometría que por oscilometría. Los pacientes con prueba de metacolina positiva mostraron una caída del FEV1 de 23,28% y de X5 de 105,71% y un aumento de R5 de 43.05%, R20 de 8.88%, AX de 168,65 y Fres de 23.02. En el grupo de pacientes con manitol positivo la mediana de variación del FEV1 fue 17.95% y de 18.75% para R5, 24.09% para X5 y 72.34% para AX. En los pacientes con HVE positiva se observó una variación del FEV1 de 11.37%, R5 28.21%, X5 41.22% y AX 90.04%.

Para la metacolina se encontró una buena correlación de la caída de FEV1 y la variación de Z5, R5, X5, X10 y AX con un coeficiente de Spearman mayor a 0.60 (0.61-0.66). En el grupo del manitol la correlación fue baja con todos los parámetros oscilométricos observándose un coeficiente menor de 0.4 (0.14-0.30). Y en la HVE también se observó una buena correlación de la caída de FEV1 con X5, AX y Fres y muy buena con Z5 y R5 (Coef. Spearman ≥ 0.7). Siendo esta correlación significativa en los tres casos.

Para valorar la capacidad discriminativa de los distintos parámetros de la oscilometría estimamos el área bajo la curva ROC (AUC, *area under the curve*). En el grupo de metacolina pudimos ver que los parámetros con mayor capacidad discriminativa eran: Z5, R5, X5, X10 y AX, con una AUC mayor a 0.8 (0.85-0.89). En el grupo de manitol fueron: R5, X5, X10 y AX (AUC > 0.7) y para el grupo de HVE eran: Z5, R5, X5 y AX (AUC > 0.8).

El análisis ROC y el estudio de correlación de los porcentajes de variación post provocación bronquial de los parámetros de oscilometría en relación a la caída de FEV1, nos ha permitido identificar que R5, X5 y AX son mediciones aceptables para el diagnóstico de hiperreactividad bronquial. Los puntos de corte más óptimos obtenidos fueron: un incremento de 22 y 82% para R5 y AX y una caída del 41% de X5 en el grupo de metacolina; para el grupo del manitol 18, 40 y 21% respectivamente y 23, 40 y 29% en el de HVE.

La concentración de metacolina y dosis manitol requeridas para obtener una prueba positiva fue menor cuando se utilizaron los puntos de corte de los parámetros de IOS en comparación a la PC20 y PD15 calculadas utilizando el FEV1. Así pues la media de pasos necesarios para detectar a los pacientes positivos a metacolina y manitol midiendo la caída de FEV1 fue de 4.7 ± 1.6 y de 6.3 ± 2.0 , pero al utilizar los puntos de corte óptimos obtenidos para oscilometría la media de pasos era significativamente menor

En el caso de la HVE, si bien observamos que el tiempo de seguimiento con para detectar los casos sería menor con oscilometría en comparación con espirometría, esta diferencia no es estadísticamente significativa; probablemente debido al reducido número de pacientes.

A diferencia de la metacolina e HVE, el incremento de resistencias entre pacientes con prueba de manitol positiva y negativa fue significativamente mayor en R5 (19.72%) que en R20 (7.72%), esta diferencia indica que el manitol tiene poco efecto sobre los cambios en la resistencia dependientes de alta frecuencia (R20), que son los que permiten la valoración de la vía aérea central. La medida de R5 incluye la resistencia de las vías respiratorias central y periférica. La ausencia de cambios significativos en R20 y el aumento de la resistencia R5 sugieren que la obstrucción del flujo aéreo causada por el manitol se debe principalmente al aumento de la resistencia periférica de las vías respiratorias.

Conclusiones

Así concluimos que la oscilometría de impulsos es comparable con la espirometría forzada en la valoración de hiperreactividad bronquial tras provocación bronquial inespecífica en niños con sospecha de asma. Siendo R5, X5 y AX los parámetros de la IOS más apropiados para la detección de hiperreactividad bronquial en las pruebas de broncoprovocación no específica

Los cambios en la oscilometría de impulsos preceden a la caída de FEV1 durante las pruebas de provocación bronquial

La oscilometría de impulsos detectó un incremento de la resistencia a predominio de la vía aérea distal en la prueba de manitol, hallazgo no demostrado en los grupos de metacolina e HVE

SUMMARY

Background

Asthma is one of the most frequent chronic childhood diseases, where the bronchial hyperreactivity is a key feature and its detection during a nonspecific bronchial challenge is important for the diagnosis.

A decrease from the baseline of the FEV1 value is used like the gold standard to define a positive test. However, forced expiratory manoeuvres are usually difficult in young children because they require active cooperation from the patient. The impulse oscillometry (IOS) does not require active cooperation, is non-invasive, rapid and easy to perform and does not require forced manoeuvres that could influence the bronchial tone, thus, the IOS may be an alternative technique.

Although there have been some studies that show a good correlation between the IOS parameters and FEV1, there is not a consensus about which is the best parameter to evaluate non-specific bronchial challenge test, neither in what is the percentage of variation or value to be taken in each parameter to determine a positive test.

IOS has been used to study asthma and is suitable for measuring bronchodilator response as well as bronchoprovocation testing. Otherwise, it is more sensitive than spirometry for study of peripheral airway diseases.

Our series is one of the largest in number of patients and the unique one in Spain that focusing on the comparison of IOS and spirometry in the non-specific bronchial challenge test in children. Although the sample size of eucapnic hyperventilation (HVE) is small, it is the unique study in children using IOS to assess bronchial hyperresponsiveness by this method. It is also the largest in the evaluation of mannitol by impulse oscillometry.

Objective

The aim of the present study was to compare the IOS parameters and FEV1 with forced spirometry in the assessment of bronchial hyperreactivity during non-specific bronchial provocation in children with suspected asthma.

Material and Methods

Children aged 3-14 years with symptoms suggestive of asthma who attending the outpatient clinic Allergy in Fundación Jimenez Diaz were recruited. In addition, a control group was included with the same age range, but without suggestive symptoms of asthma.

The children of both groups should be able to correctly perform spirometry. The informed consent was obtained from the participants' parents and the study was approved by the Ethics Committee of hospital.

Methacholine, mannitol and HVE were performed using impulse oscillometry and conventional spirometry. The pulmonary function testing was performed baseline and after the administration of each methacholine or mannitol concentration or every 5 minutes after HVE during 30 minutes. IOS measurements were systematically taken prior to spirometry, because forced expiratory manoeuvres can induce changes in bronchial motor tone.

Results

Hundred ninety child were included in the study, 105 males (55%) y 85 females (45%). Mean age was 10.0 ± 3.1 year old. 171 children were successfully challenged with methacholine [132 (77, 5%) positives – 39 (22,5%) negatives], 98 with mannitol [27 (27,5%) positives – 71 (72,5%) negatives] and 35 with HVE [13 (37,2%) positives – 22 (62,8%) negatives].

Percent of maximum variation of FEV1 in spirometry and the median percent of variation in all oscillometry parameters was higher in those patients with a positive bronchial provocation than in those who had a negative result.

It was observed that the different bronchoconstrictor agents (methacholine, mannitol and dry air) did not induce the same percent of variation measured by spirometry as by oscillometry. In the patients with positive methacholine the median maximal reduction in FEV1 was 23,28% and in X5 105,71%, the median increase in R5 was 43.05%, R20 8.88% and AX 168,65. In the positive mannitol group the median variation of FEV1 was 17.95% and 18.75% for R5, 24.09% for X5 y 72.34% for AX. The patients with positive HVE showed a variation of FEV1 of 11.37%, R5 28.21%, X5 41.22% and AX 90.04%.

We found that the changes in FEV1 correlated significantly with the IOS parameters. In response to methacholine the decrease in FEV1 had a good correlation with an increase in Z5, R5, AX and a decrease in X5, X10; the Spearman coefficient was greater than 0.60 (0.61-0.66). In the mannitol group the correlation between FEV1 and oscillometric parameters was low (Spearman coef ≤ 0.40). The Spearman coefficient in the group of HVE was ≥ 0.7 between FEV1 and Z5, R5 and ≥ 0.6 with X5, Ax and Fres.

In order to evaluate the discriminative capacity of the different parameters of the oscillometry we estimate ROC curves and area under the curves (AUC). The parameters with the greatest discriminative capacity were: for the group of methacholine Z5, R5, X5, X10 and AX (AUC > 0.8)]; in the mannitol group R5, X5, X10 and AX (AUC > 0.7) and for the HVE group Z5, R5, X5 and AX (AUC > 0.8).

Putting all results together, R5, X5 and AX are acceptable measurements for the diagnosis of bronchial hyperreactivity in all three tests used. The most optimal cut-off

points obtained for these parameters were: an increase of greater than 22 and 82% R5 and AX and fall of 41% for X5 in the methacholine group; for the mannitol group 18, 40 and 21% respectively and 23, 40 and 29% for the HVE group.

When IOS cut-off points were used in methacholine and mannitol tests, we found that lower doses of these agents are required to induce a measurable significant bronchoconstriction in comparison with spirometry. The mean number of steps required in methacholine and mannitol positive patients were 4.7 ± 1.6 and 6.3 ± 2.0 , but when using the optimal cut points obtained for oscillometry the mean of steps were significantly lower

We observed that the follow-up time in HVE to detect a positive response was lower with oscillometry than with spirometry, but this difference did not reached statistically significance; probably due to the small number of patients included in this group.

The median increase over baseline of R5 was 18.8% (2.75-36.4) and 5.72% (-4-18) for R20 in patient with positive mannitol test, which was significant for R5 ($p < 0.001$) but not for R20 ($p = 0.052$). When the percent increase in R5 and R20 in positive versus negative mannitol subjects was rated, a significant difference was obtained only for R5. This difference indicates that mannitol has little effect on R20, consistent with no significant effect on central airways, on contrary to R5 measurement which include resistances of both, central and peripheral airways. An increase in R5 with the lack of a significant change in R20 suggests that the airflow obstruction caused by mannitol is mainly due to an increase in peripheral airway resistance. These findings were not observed in the methacholine and HVE groups.

Conclusions

We conclude that the impulse oscillometry is comparable to spirometry in the assessment of bronchial hyperreactivity following non-specific bronchial provocation in children with suspected asthma. The most appropriate IOS parameters for the detection of bronchial hyperreactivity in non-specific bronchial provocation tests are R5, X5 and AX.

Changes in IOS parameters significantly preceded the fall in FEV1 during bronchial challenge tests.

Mannitol challenge induced an increase in distal airway resistance detected by IOS, but not in the case of methacholine or HVE challenges.

INTRODUCCIÓN

I. CONCEPTO ASMA

El asma es una enfermedad crónica de las vías respiratorias, cuya definición ha seguido una continua evolución, de modo que se ha ido combinando distintos aspectos como la historia clínica, la exploración física y parámetros funcionales. Según la Guía Española del Asma (GEMA), el asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares pero etiologías posiblemente diferentes. Esto condiciona la propuesta de una definición precisa, las habitualmente utilizadas son meramente descriptivas de sus características clínicas y fisiopatológicas. Desde un punto de vista pragmático se la podría definir como una enfermedad inflamatoria cónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente (1).

En el documento GINA (Global Initiative for Asthma) se define como: “Una enfermedad heterogénea, generalmente caracterizada por la inflamación crónica de las vías respiratorias. Determinada por la historia de los síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos que varían en el tiempo y en intensidad, junto con la limitación variable del flujo aéreo espiratorio (2). En este documento se menciona que el asma se suele asociar a hiperreactividad bronquial.

II. EPIDEMIOLOGIA DEL ASMA

El asma es un problema de salud mundial que afecta aproximadamente 300 millones de personas de cualquier edad, grupo étnico y país (3, 4). Se estima una incidencia anual de asma en adultos de 3,6 a 4,4 por 1000 hombres y de 4,6 a 5,9 por 1000 mujeres; en tanto que la incidencia anual de asma infantil según el estudio ISAAC se estimó entre un 8,2 y

15.69 por 1000 personas (5, 6). La prevalencia a nivel mundial varía entre un 1 y 18% de la población de los diferentes países incluyendo niños y adultos (2).

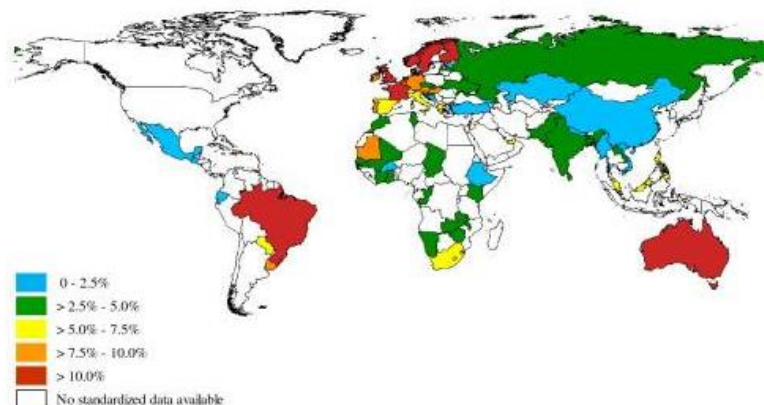


Figura 1. Mapa mundial de prevalencia de Asma. (Tomada de referencia(7)).

El estudio SAPALDIA (Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults) que incluyó adultos entre 18 y 60 años de distintos cantones Suizos, mostró una prevalencia de asma de 6,8% y de 4,5% para el caso de asma alérgica (8). El estudio ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) que incluyó adultos de 20 a 40 años de 22 países europeos y 6 no europeos, mostró unas tasas de prevalencia de asma (considerando sibilancias en los últimos 12 meses) que oscilan entre 4,1 y 29,8%. Los índices más bajos correspondían a India, Albania, Italia, Francia, Bélgica y Alemania; los más elevados eran para las islas británicas, Nueva Zelanda, Australia y Estados Unidos. En España la prevalencia de asma osciló entre 1 y 4,7% (9, 10).

La prevalencia de asma en los niños de los países mediterráneos es de 8-13%, en España se observa una media de prevalencia de asma infantil del 10%, semejante a la de la Unión Europea, encontrándose variaciones geográficas, siendo los síntomas relacionados con asma más frecuentes en los niños y adolescentes de las zonas costeras (6, 11).

Durante los últimos años ha habido un incremento de la prevalencia de asma infantil menor del esperado y a predominio de las formas leves en niños pequeños, sin cambios en las formas graves ni en los adolescentes ni adultos jóvenes. El estudio ISAAC, muestra que en España entre 1994 y 2002 la prevalencia de asma no se ha modificado en el grupo de edad de 10-13 años, estabilizándose en torno al 10%. Sin embargo, entre los niños de 6-7 años la prevalencia aumentó entre 2-3 puntos porcentuales acercándose al 10% (12).

En cuanto a la mortalidad por asma en Europa va de 0,54 a 8,7 por cada 100000 adultos y en España para todas las edades oscila entre 0,4 y 0,1. La OMS ha estimado que anualmente se pierden 15 millones de años de vida ajustados por incapacidad debido al

asma, en Europa el 16% de los adultos y 38% de los niños han perdido días de trabajo o colegio debido al padecimiento de asma (13).

III. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

A. CLÍNICA

El asma es un síndrome heterogéneo caracterizado por síntomas intermitentes y recurrentes de obstrucción bronquial que son completamente o parcialmente reversibles de manera espontánea o con medicación. Dicha obstrucción se debe a broncoespasmo, hipersecreción de moco y edema de la mucosa bronquial.

Incluye los siguientes síntomas: tos, disnea, sibilantes y opresión torácica; ninguno de éstos es patognomónico de asma, de ahí que para llegar al diagnóstico se debe incluir un a prueba objetiva con la que se pueda demostrar la obstrucción reversible de las vías respiratorias inferiores, inflamación de la vía aérea y/o la presencia de hiperreactividad bronquial (14, 15).

Los síntomas son variables, algunos pacientes presentan los cuatro síntomas mencionados en tanto que otros solo uno de ellos. Además son habitualmente nocturnos o por la madrugada y provocados por diferentes desencadenantes tal como ejercicio, cambios en el clima, infecciones virales, exposición a alérgenos o irritantes (humo del tabaco).

- Sibilancias: es el síntoma más característico y prevalente en asmáticos (90%) (16, 17), aunque no son específicas de asma y están ausentes entre las exacerbaciones. Se deben al estrechamiento de las vías respiratorias, son audibles sobre todo en la espiración y suelen acompañarse de un alargamiento de la misma.
- Tos: el asma es una causa común de tos crónica inexplicada, aunque muchos tosedores crónicos no son asmáticos; pero en ocasiones puede ser considerada como una variante asmática, ya que se puede presentar de manera aislada, siendo la forma más frecuente de presentación atípica del asma (18, 19). Puede ser seca o productiva, inicialmente tiene un carácter irritativo debido al estrechamiento de las vías respiratorias y a la irritación de los receptores vagales por los mediadores inflamatorios, en la fase de resolución de la crisis, la tos se produce por el moco que se desprende de las paredes bronquiales, es entonces que se asocia a expectoración. Mejora con uso de broncodilatadores, al ser de carácter funcional.
- Disnea: o dificultad respiratoria, es la que mejor refleja la gravedad y control del proceso. La percepción de la disnea durante la broncoconstricción en los pacientes asmáticos no tiene una correlación con el deterioro de la función pulmonar, la mayoría de las investigaciones demuestra que la disnea es infravalorada por algunos pacientes, así en un estudio realizado en Valencia-España se encontró un elevado porcentaje de asmáticos que no perciben de forma adecuada la obstrucción bronquial aguda: un 15% de los pacientes eran disperseptores, un 13% hipoperceptores, un 48% normoperceptores y el 24% hiperperceptores (20).

- Opresión torácica: es causado por la limitación del flujo aéreo y la irritación de los receptores vagales pulmonares. Dado su carácter subjetivo, su intensidad tampoco guarda relación con el grado de obstrucción bronquial. Aunque no hay suficientes estudios para considerar la manifestación únicamente de opresión torácica como una variante atípica de asma, sí que es probable que pacientes asmáticos puedan describir la opresión torácica como único síntoma (21, 22).

La evaluación inicial debe incluir una historia clínica detallada, en la anamnesis se debe tener en cuenta el inicio de los síntomas, la presencia de patologías atópicas como rinitis y eczema, antecedentes familiares de asma o atopia, lo cual aumenta la probabilidad de diagnóstico de asma (15, 23).

Dada la heterogeneidad del asma se han caracterizado diversos fenotipos en determinados grupos de pacientes con ciertas características demográficas, clínicas o fisiopatológicas (24, 25). Fenotipo se define como las características visibles de un individuo debidas a la expresión de sus genes y su interacción con el medio ambiente.

- Fenotipos en el adulto: se pueden agrupar en tres grupos no excluyentes entre ellos (24).
 - Clínicos o fisiológicos:
 - Asma grave
 - Asma con exacerbaciones graves
 - Asma refractaria al tratamiento
 - Asma de inicio precoz
 - Asma de inicio tardío
 - Asma con limitación fija al flujo aéreo
 - Asma y obesidad
 - Relacionados con desencadenantes
 - Asma alérgica
 - Asma inducida por antiinflamatorios no esteroideos
 - Asma inducida por menstruación
 - Asma inducida por ejercicio
 - Inflamatorios:
 - Asma eosinofílica
 - Asma neutrofílica
 - Asma paucigranulocítica
- Fenotipos en niños: en niños preescolares el diagnóstico de asma puede ser difícil de establecer, aunque las sibilancias son comunes en la primera infancia y pueden estar presentes en muchas patologías que no son asma, la presencia de sibilancias suele emplearse como sucedáneo de asma. El estudio respiratorio de niños de Tucson fue el primero en describir fenotipos de asma infantil y desde entonces se han identificado diferentes fenotipos. Si bien el uso de fenotipos ha mejorado el entendimiento del mecanismo del asma, en la práctica clínica son poco útiles, en especial los referidos a la evolución de las sibilancias a largo plazo, ya que su uso

es más de carácter retrospectivo, siendo empleadas en el campo de la investigación, por ello se buscó fenotipos en torno al patrón temporal de las sibilancias que en un inicio resultaron ser útiles en práctica clínica (26-29).

- Según patrón temporal
 - Sibilancias episódicas (viral): Sibilancias durante períodos de tiempo cortos, a menudo en asociación con evidencia clínica de un resfriado viral y con ausencia de sibilancias entre los episodios.
 - Sibilancias de múltiples desencadenantes: se refiere a la presencia de sibilantes no solo en respuesta a infecciones virales respiratorias, sino también a otros desencadenantes como alérgenos, cambios de clima, humo de cigarrillo, actividad física.
- Según su evolución a largo plazo
 - Sibilancias precoces transitorias: pueden ser sibilancias episódicas o de múltiples desencadenantes. Su aparición suele ser antes del primer año y desaparecen hacia los 3 años.
 - Sibilancias persistentes (no atópicas): comienza antes del primer año y persisten a los 6 años, afectan igual a ambos sexos, suelen desaparecer en la adolescencia.
 - Sibilancias de inicio tardío (atópicas): el primer episodio aparece después del primer año de vida, con predominancia en varones y suelen persistir durante la adolescencia.

En adultos, el diagnóstico diferencial del asma debe hacerse fundamentalmente frente a otras enfermedades que causan disnea o tos crónica como:

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Bronquiectasias
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Reflujo gastroesofágico
- Tromboembolismo pulmonar
- Aspiración u obstrucciones localizadas de la vía aérea como tumores, cuerpos extraños, espasmo laríngeo o disfunción de las cuerdas vocales
- Enfermedades cardíacas: insuficiencia cardíaca, valvulopatías, etc.

En niños el diagnóstico de asma puede presentar mayor dificultad, porque los sibilantes episódicos y la tos son síntomas muy comunes (especialmente en niños menores de 3 años) y en preescolares o niños poco colaboradores más difícil de realizar pruebas de función pulmonar. Cuanto más pequeño es el niño es más probable que las sibilancias recurrentes puedan explicarse por un diagnóstico alternativo como (30):

- Fibrosis quística
- Malformaciones cardíacas o pulmonares
- Disquinesia ciliar
- Bronquiectasias
- Problemas laríngeos

- Infecciones respiratorias de vías bajas de repetición
- Aspiración de cuerpo extraño
- Reflujo gastroesofágico con y sin aspiración, etc.

B. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico presuntivo de asma que nos puede dar la historia clínica y el examen físico deber respaldarse y completarse con técnicas complementarias que avalan la presencia de obstrucción reversible, inflamación de las vías respiratorias y/o hiperreactividad bronquial. Estos tres parámetros interaccionan de forma muy variable en diferentes pacientes e incluso en un mismo paciente a lo largo del tiempo, determinando así la diversidad de manifestaciones clínicas, fisiopatologías y el nivel de gravedad del asma. Dada la heterogeneidad y la intermitencia de los hallazgos se necesita más de una prueba diagnóstica para obtener la información necesaria para un correcto manejo del paciente asmático (31, 32).

En tanto la guía Británica de manejo de asma incluyen sólo pruebas de función pulmonar y de atopia para el diagnóstico de asma en niños, las guías internacionales y nacionales proponen se incluyan pruebas de función pulmonar (espirometría, test de broncodilatación), medición de inflamación (FENO) y provocación bronquial, al igual que para adultos, como podemos observar en el siguiente algoritmo propuesto en la guía GEMA (Fig. 2)(1, 2, 30).

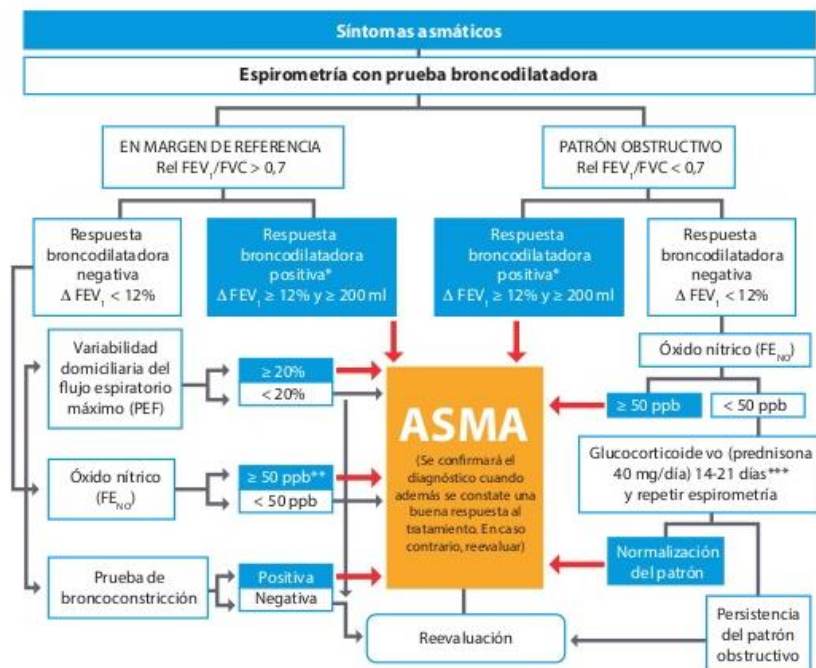


Figura 2.1. Algoritmo diagnóstico de asma

*En niños un incremento del 12 % es suficiente para considerarla positiva aunque éste sea < de 200 mL.

**En los casos en los que la prueba de broncoconstricción sea negativa debe considerarse el diagnóstico de bronquitis eosinofílica.

***Como alternativa pueden utilizarse glucocorticoides inhalados a dosis muy altas, 1.500 - 2.000 µg de fluticasona, en 3 o 4 tomas diarias, durante 2-8 semanas.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de asma según GEMA 4.0 (Tomado de referencia 1).

Las pruebas de función e inflamación pulmonar nos proporcionan una valoración objetiva del paciente asmático, de modo que podemos diferenciar el asma de otras enfermedades con síntomas similares, además podemos valorar la gravedad y grado de control.

a) Pruebas de función pulmonar

1. *Espirometría:*

La prueba diagnóstica de primera elección para la determinación de la obstrucción bronquial es la espirometría basal forzada, ya que permite diagnosticar la obstrucción bronquial y su reversibilidad (mediante la prueba broncodilatadora). La espirometría se recomienda en todos los adultos y niños de al menos 5 años de edad en los que el asma es una sospecha clínica(1, 2).

Es una prueba sencilla, segura, útil, rápida y asequible que, mediante la medición de los volúmenes de aire exhalado en función del tiempo, nos ayuda en el diagnóstico y seguimiento del asma.

En general, la espirometría se tolera bien, por lo que en la práctica cotidiana existen pocas limitaciones para su realización; sin embargo, se han establecido ciertas contraindicaciones de la espirometría, diferenciando las absolutas y las relativas(33, 34).

- Absolutas:
 - Inestabilidad hemodinámica
 - Embolismo pulmonar (hasta estar adecuadamente anticoagulado, generalmente tras la segunda dosis de heparina de bajo peso)
 - Hemoptisis aguda
 - Infecciones respiratorias activas (tuberculosis, norovirus, influenza)
 - Neumotórax reciente (2 semanas tras la reexpansión)
 - Infarto de miocardio reciente (7 días) o angina inestable
 - Aneurisma de la aorta torácica de gran tamaño (> 6 cm)
 - Hipertensión intracraneal
 - Desprendimiento agudo de retina
- Relativas
 - Deterioro cognitivo
 - Cirugía cerebral, ocular, otorrinolaringológica, abdominal o torácica reciente
 - Crisis hipertensiva
 - Diarrea o vómitos agudos, estados nauseosos
 - Traqueotomía
 - Problemas bucodentales o faciales que impidan o dificulten la colocación y la sujeción de la boquilla

Las complicaciones de la espirometría forzada son infrecuentes, siendo las más habituales los accesos tusígenos, broncoespasmo, dolor torácico, mareo, incontinencia urinaria o aumento de la presión intracraneal, muy rara vez el paciente puede sufrir un cuadro sincopal. No se debe insistir en obtener datos valorables una vez que el

paciente presenta alguna de estas complicaciones, la prueba deberá ser retrasada para otro día.

El control de calidad del equipo empleado y la calibración del mismo es importante para una correcta realización de la técnica que siempre debe realizarse con espirómetros homologados, calibrados periódicamente y por personal formado para realizar correctamente la técnica (35)

La calibración es el procedimiento para establecer la relación entre los valores de flujo o volumen determinados por el sensor y el flujo o volumen real. Los espirómetros actuales cuentan con procedimientos de auto-calibración; sin embargo, se debe poder comprobar la calibración del aparato mediante la aplicación de señales externas. Las jeringas certificadas de varios litros de capacidad proporcionan una adecuada señal de volumen y los generadores de flujo sirven para valorar la precisión y los errores en la medición del flujo. Se debe verificar, con una jeringa certificada de 3l, que la precisión en la medición de volumen se mantenga dentro del rango recomendado ($\pm 3\%$). Las jeringas de calibración deben tener una precisión de $\pm 15\text{ml}$ o $\pm 0,5\%$ de la escala completa, y es necesario controlarlas periódicamente para descartar fugas y comprobar su estabilidad. En condiciones normales de trabajo la calibración de volumen con una jeringa de 3l certificada se realizará diariamente en los neumotacógrafos y semanalmente en los espirómetros cerrados secos (33, 35).

Se informará al paciente de la exploración que se realizará de la manera más clara y sencilla posible. El técnico que realiza la espirometría debe poseer una suficiente formación en el procedimiento. Se debe insistir en la necesidad de evitar fugas alrededor de la pieza bucal y en la realización de un esfuerzo inspiratorio máximo, seguido por una espiración forzada máxima y sostenida. Se aconseja la demostración de la maniobra por el técnico

La posición corporal idónea para llevar a cabo la espirometría se considera que es con el paciente sentado erecto, evitando la inclinación hacia delante durante la espiración, ya que comprime la tráquea y favorece el depósito de saliva a través de la pieza bucal. Sin embargo, también se puede realizar con el paciente de pie, teniendo en cuenta que se puede obtener hasta 70mL más de FVC. El decúbito no es una posición aconsejable, puesto que los valores obtenidos de esta forma resultan aproximadamente un 10% inferiores a los obtenidos con el paciente sentado. Si existen enfermedades neuromusculares, la diferencia puede ser del 40-60% (35, 36).

El uso de una pinza nasal en la espirometría forzada es controvertido, aunque resulta imprescindible en la medición de la VC, para evitar posibles fugas por la respiración nasal. Pese a que algunos autores no han identificado diferencias entre maniobras realizadas con o sin pinza nasal, se recomienda su utilización (36).

El paciente debe respirar a través de una boquilla indeformable, de forma que la luz de ésta no se reduzca por mordedura durante la espiración forzada. Se debe verificar que el paciente coloca la boquilla entre sus dientes y la sujeta con los labios.

No se recomienda retirar la dentadura postiza, puesto que mejora la fijación de la boquilla, salvo que por su mala sujeción pueda soltarse y obstruir el flujo aéreo.

Es imprescindible la realización de una adecuada secuencia respiratoria para que la maniobra resulte correcta. El paciente realizará una espiración forzada y máxima desde la posición de inspiración máxima hasta volumen residual. Se realizarán un mínimo de tres maniobras satisfactorias de espiración forzada, si las maniobras obtenidas no son satisfactorias, se repetirán hasta un máximo de ocho maniobras; se escogerá el mejor de todos los intentos.

Una maniobra espirométrica se considera aceptable si: está libre de artefactos (tos, esfuerzo insuficiente u obstrucción de la boquilla), existe un inicio adecuado (valor extrapolado $<5\%$ de FVC o 150ml y pico de flujo espiratorio precoz y pronunciado) y final con espiración satisfactoria (espiración de 6 segundos y meseta de 1 segundo, duración razonable y meseta de 1 segundo en curva volumen-tiempo) (37). En el final de espiración hay que verificar que el final no haya sido abrupto. En niños menores de 6 años debe intentarse que la duración no sea inferior a 1 s; entre 6-8 años igual o superior a los 2 s, y entre los 8-10, a 3 s (33).

Una maniobra es reproducible con respecto a otra cuando la diferencia entre las 2 mejores VC, IC, FVC y FEV1 aceptables es inferior a 0,15 L y al 5%. En pacientes menos de 1 L de FVC se recomienda utilizar un criterio de repetibilidad $< 0,10$ L. En niños, se considerarán 2 maniobras repetibles cuando la diferencia en la FVC y el FEV1 es $< 0,10$ L o $< 10\%$ (33, 38).

Los parámetros que se valoran son la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1). La FVC expresado en litros, representa el volumen máximo de aire exhalado en una maniobra espiratoria de esfuerzo máximo, tras una inspiración máxima. El FEV1, también expresado en litros, se corresponde al volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra de FVC. A su vez, el cociente FEV1/FVC muestra la relación entre ambos parámetros, no debemos confundirlo con el índice de Tiffeneau, que es el cociente entre el FEV1 y la capacidad vital (VC).

El FEVt es el volumen máximo de aire exhalado en un tiempo «t». En los niños que no sean capaces de realizar una maniobra forzada durante un segundo se sugiere podrían utilizarse el FEV0,5 o el FEV0,75 como equivalentes del FEV1 (36, 39).

También se deben considerar otros flujos. El flujo medio entre el 25% y el 75% de la maniobra de espiración forzada espiratorio se corresponde al flujo medio (FEF25-75% o MMEF), expresado en litros/segundos. El flujo espiratorio máximo (PEF) que también se expresa en l/s, se obtiene del valor pico en la rama espiratoria de la curva flujo-volumen. Los flujos espiratorios instantáneos son los que se refieren al flujo exhalado correspondiente a un porcentaje de la FVC, los más utilizados son el FEF25%, el FEF50% y el FEF75% (l/s) (33, 35, 40).

Los resultados obtenidos en la espirometría dependerán principalmente de la edad, sexo y talla. El resultado obtenido se compara con el valor predicho para cada individuo y se expresa como un porcentaje del mismo.

El análisis de la espirometría nos permite establecer la existencia de alteraciones ventilatorias y clasificarla en patrones restrictivo, obstructivo o mixto (Figura 3 y tabla 1). La interpretación de los resultados debe realizarse de acuerdo al estado clínico del paciente y según el caso llegar al diagnóstico de asma, clasificarlo según su gravedad y hacer el seguimiento de la enfermedad.

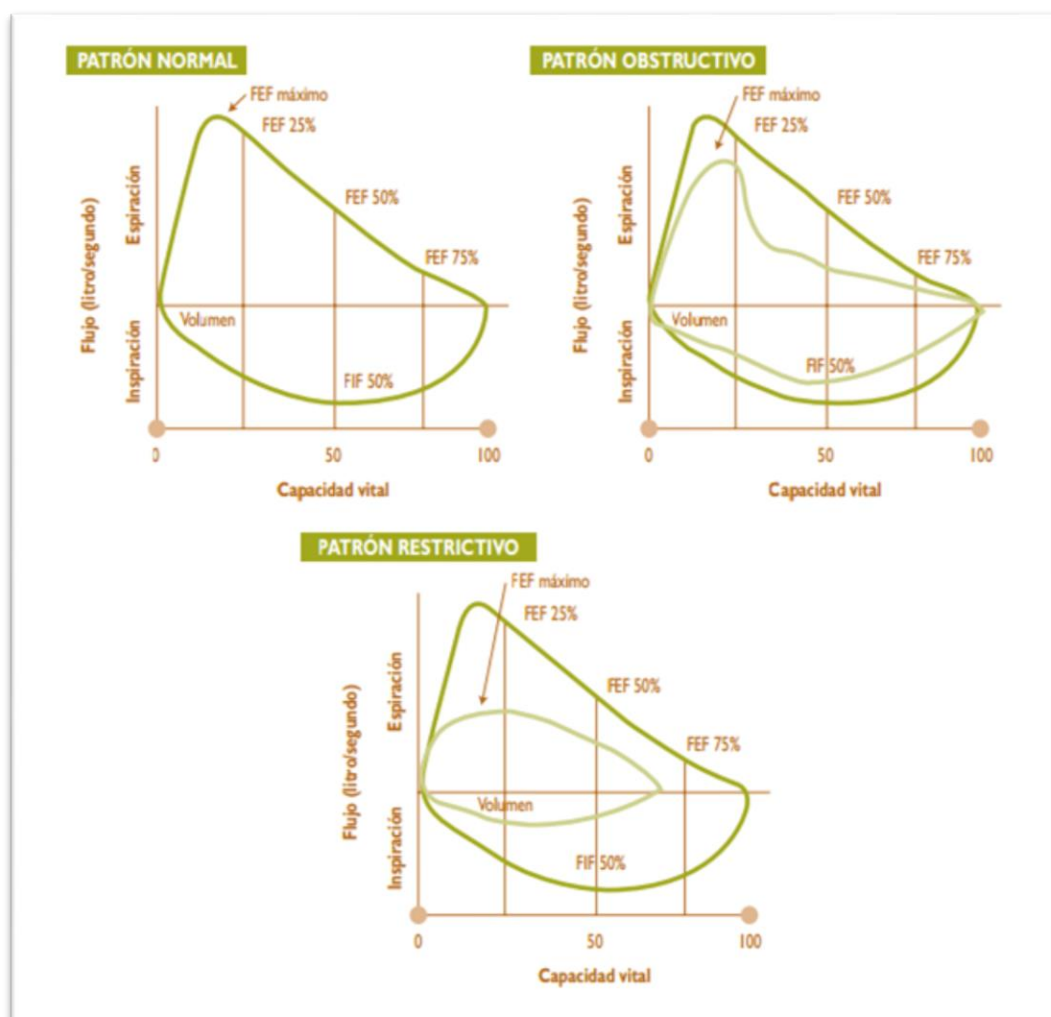


Figura 3. Patrones espirométricos (tomado de referencia (41)

Patrón Parámetros	Obstructivo	Restrictivo	Mixto
CVF	Normal	Disminuido	Disminuido
FEV ₁	Disminuido	Disminuido	Disminuido
FEV ₁ /CVF	Disminuido	Normal o disminuido	Disminuido
FEV ₂₅₋₇₅	Disminuido	-	

Tabla 1. Características de los patrones espirométricos de disfunción ventilatoria.

El asma se caracteriza por un defecto ventilatorio obstructivo, con una reducción del FEV1 (menos del 80% del previsto para la edad y el sexo), mientras que la CVF se mantiene relativamente normal. En este patrón espirométrico disminuye el índice FEV1/CVF. Visualmente, esto se observa una depresión del bucle espiratorio en la curva flujo volumen. Clásicamente, la obstrucción es definida como una relación FEV1/CVF menor del 70%. Sin embargo, actualmente se sugiere que el uso del límite inferior de la normalidad (LLN) como un dato más preciso. LLN se determina usando el intervalo de confianza del 95% basado en la edad del paciente, la raza, el género, la altura, y otros factores. LLN es a menudo más del 70% en la población más joven, mientras que es menos del 70% en la población más vieja. Parece que el uso de una proporción fija de 70% aumenta la probabilidad de un infradiagnóstico de obstrucción en la población de pacientes más jóvenes, que contiene la mayoría de los pacientes asmáticos(31, 33, 42).

Además, el asma se caracteriza por un flujo espiratorio forzado bajo de 25-75% (FEF25-75%), definido como la pendiente de la curva de espirometría entre los 25-75 percentil. Un FEF25-75% disminuido es indicativo de la obstrucción de las vías respiratorias pequeñas. Menos del 60% de lo predicho del FEF25-75% se considera anormal, pero los valores son más variables que el FEV1, y la utilidad de una disminución aislada en FEF25-75% en la configuración de la espirometría por lo demás normal no está clara. Sin embargo, la evidencia sugiere que un FEF25-75% reducido se correlaciona con la hiperreactividad bronquial en pruebas de broncoprovocación (31, 43, 44) .

La espirometría normal no descarta un diagnóstico, ya que la espirometría puede ser normal entre los brotes de asma, especialmente en aquellos con enfermedad más leve. En el caso asma más severo, se puede desarrollar un patrón pseudo-restrictivo.

Prueba broncodilatadora: una vez terminada la espirometría basal se administra un broncodilatador inhalado, usualmente Salbutamol 400ug o terbutalina 500ug y se repite la espirometría 15-30 minutos después. Los valores obtenidos se comparan con los iniciales para determinar cuál fue la variación y se expresa como porcentaje de cambio.

Se dará como positiva cuando se obtenga un aumento del FEV₁ o FVC en más del 12% y 200 ml, dicha mejoría se conoce como reversibilidad (1). La reversibilidad es un hallazgo que confirma el diagnóstico de asma; aunque algunos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) tienen una obstrucción reversible del flujo aéreo. Además, en raros casos de asma severa, la reversibilidad puede ser mínima hasta que la inflamación del paciente sea controlada con corticoides (33). La mejoría del FEV₁ igual o mayor al 20% y al menos 200ml después de 2 semanas de tratamiento con corticoide sistémico (40mg/día de Prednisona o equivalente) o inhalado (fluticasona 1500-2000mg/día o equivalente) también confirma el diagnóstico de asma (45).

❖ *Particularidades de la espirometría en la infancia*

La espirometría es la prueba de referencia para efectuar los estudios de función pulmonar, cuando la edad del niño lo permite (habitualmente >5 años). Aunque hay estudios que demuestran que incluso los niños preescolares pueden realizar maniobras espirométricas adecuadas y reproducibles (46, 47) y más si son con incentivos específicos en forma de juegos electrónicos que ayudan enormemente. En la población española, el estudio CANDELA ha establecido los valores de normalidad en niños preescolares (2-7 años) (48); pero a pesar de poder realizarse la prueba en edades tempranas, la necesidad de formación específica del personal y el tiempo requerido en estos niños son limitaciones a tener en cuenta.

Se consideran valores espirométricos normales en pediatría: un FEV₁/FVC mayor del 80 % (posiblemente 90% en preescolares), FEV₁ y FVC iguales o superiores al 80% de sus valores teóricos y FEF 25-75 igual o superior al 65% de su valor teórico (este último no aporta información relevante que contribuya con las decisiones clínicas). Hablamos de obstrucción en niños cuando hay un cociente FEV₁/FVC <80% (49, 50). La prueba de broncodilatación se considera positiva cuando el incremento del FEV₁ es igual o superior al 12% en relación con el valor previo (aunque es posible que un incremento del 8% sobre el basal pueda ser mejor para definir la respuesta broncodilatadora en niños), o del 9% en relación con el valor teórico. Sin embargo, una prueba broncodilatadora negativa no excluye el diagnóstico del asma. En los preescolares el tiempo espiratorio puede ser menor de 1 segundo por lo que el valor más útil sería el FEV_{0,5} y no el FEV_{0,1} (1, 2, 37).

2. Monitorización del flujo espiratorio máximo:

La medición de la tasa máxima de flujo espiratorio (FEM) es un método sencillo para evaluar la obstrucción del flujo de aire. El FEM se puede medir en el consultorio del médico o en el hogar. Se debe prestar atención estricta a la técnica adecuada, ya que una técnica inadecuada puede dar lugar a resultados no válidos. Los pacientes

deben permanecer en posición vertical, respirar lo más profundamente posible y luego colocar el medidor de flujo máximo en la boca, asegurándose de que la lengua no obstruya el dispositivo. El paciente debe cerrar su boca firmemente contra el dispositivo y luego soplar tan fuerte y rápido como le sea posible. Después de respirar normalmente por un rato debe repetir el proceso dos veces más. Se usará el más alto de los tres valores. Se aconseja a medir el FEM temprano en la mañana así como en la tarde, éste es normalmente más bajo en la mañana y más alto por la tarde, una diferencia que es exagerada en asma. Una variación diurna mayor del 20% se considera significativa cuando se presenta al menos 3 días a la semana por 2 semanas consecutivas, siendo altamente sugerente de asma; una mayor variabilidad se correlaciona con un control más pobre del asma. También es sugerente de asma un incremento de 60l/min después de la inhalación de un beta-agonista de acción rápida Sin embargo, el FEM no debe sustituir a la espirometría en diagnóstico de obstrucción en caso de asma. Ya que los valores de referencia tienen una gran variabilidad y los valores varían con la marca del equipo utilizado. Además, la obstrucción menos severa tiende a ser subestimada, mientras que la obstrucción más severa tiende a ser sobrestimada (1, 51).

Aunque la monitorización del FEM no ha demostrado ser superior a la vigilancia de los síntomas clínicos, puede ser una alternativa aceptable cuando no es posible hacer una espirometría, o para el diagnóstico de asma ocupacional o para monitorizar la respuesta al tratamiento. Si un paciente asmático establece un mejor personal cuando está clínicamente bien, el monitoreo del FEM en referencia a esta línea base puede ser útil. Si las tasas de flujo máximo son del 80-100% de lo mejor personal, el paciente está en la zona verde, y esto se correlaciona con un buen control del asma. Los valores del 50-80% representan la zona amarilla, y la atención médica debe ser buscada, y el control del asma probablemente necesita ser mejorado. Valores inferiores al 50% del mejor personal del paciente representan la zona roja y requieren atención médica inmediata (31, 51).

3. Oscilometría de impulsos (IOS):

Pese a ser un prueba menos difundida, tiene una gran capacidad diagnóstica para detectar obstrucción del flujo aéreo, reversibilidad y según algunos estudios hiperreactividad bronquial. La oscilometría ha demostrado ser de gran utilidad diagnóstica tanto en adultos como en niños. Desde el punto de vista técnico es muy útil principalmente en niños, ya que se requiere menor colaboración por parte del paciente que con las pruebas habituales (36, 52). En las guías ATS/ERS del 2007 fue incluida como método estandarizado para la evaluación de función pulmonar en el niño preescolar y las guías actuales también la tienen en consideración (1, 30, 36, 53).

La oscilometría de impulsos (IOS) es una prueba que evalúa la mecánica respiratoria a través de la aplicación de pequeños pulsos de presión (~1 cmH₂O) generados por un parlante o altavoz, que producen oscilaciones de flujo a una

frecuencia determinada que se superponen a la ventilación espontánea del sujeto. Los cambios dados son captados por un manómetro y un neumotacógrafo de modo que puedan ser analizados posteriormente. Las frecuencias de oscilación a las cuales se analizan los parámetros funcionales son a 5, 10, 15, 20 y 25 Hertz (Hz) (54). Es decir el oscilómetro genera oscilaciones de presión que son aplicadas al a boca y transmitidas a los pulmones para determinar la impedancia del sistema respiratorio sobre un rango de frecuencias.

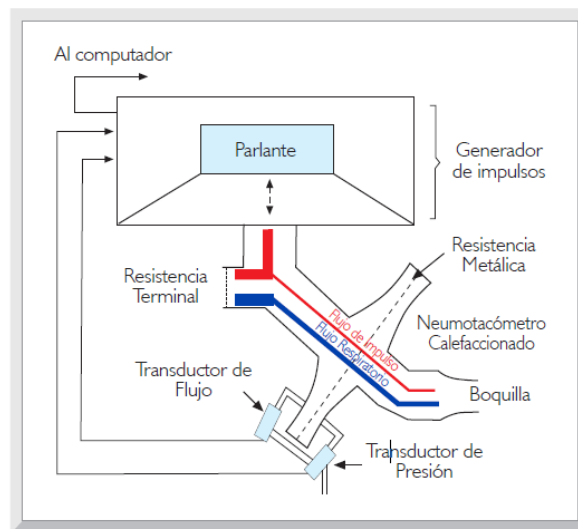


Figura 4. Esquema del parlante generador de la oscilación forzada. (tomado de referencia(55))

Los parámetros del sistema respiratorio que la IOS nos permitirá medir son:

- **Impedancia (Z):** se corresponde al impedimento natural que ofrece el sistema respiratorio al flujo de aire, es decir es la fuerza neta a vencer para mover el gas dentro y fuera del sistema respiratorio. Esta fuerza está compuesta por la resistencia de la vía aérea, la elastancia del tórax y pulmón y la inercia propia del gas y de los tejidos (56).
- **Resistencia (R):** es la energía que se requiere para propagar la onda de presión a través de la vía aérea o visto de otra manera es la resistencia que opone el sistema respiratorio al flujo de aire, medida en unidades de volumen por unidad de tiempo. Incluyen la resistencia periférica (distal) y central (proximal) de la vía aérea, como también resistencias del tejido pulmonar y de la pared del tórax. En general a menor edad mayor resistencia de vía aérea (57, 58)
- **Reactancia (X):** representa el componente reactivo de la impedancia incluyen la inercia y capacitancia. La inercia (I) es la resistencia a la deformación de los tejidos pulmonares y la pared torácica, y se incrementa progresivamente con el aumento de frecuencia respiratoria. La capacitancia (Crs) es la propiedad elástica del pulmón, mas no es un sinónimo de “compliance” (distensibilidad) (56, 57).

- *Frecuencia de resonancia (Fres)*: es el punto en el cual, las magnitudes de la reactancia capacitativa e inercial son iguales y tiene un valor igual a cero a distintas frecuencias, Dicho de otra forma, se asume que las resistencias elásticas e inerciales son iguales y opuestas, por lo tanto se cancelan unas con otras. La Fres en niños se registra a frecuencias normalmente más altas que los adultos (valor normal varía entre 7-12 Hz). En trastornos obstructivos como restrictivos La Fres se encuentra siempre aumentada (56).
- *Área de reactancia (AX)*: corresponde al índice cuantitativo de la reactancia respiratoria total en todas las frecuencias comprendidas entre los 5 Hz y la Fres. Este índice integrativo refleja los grados de cambios de obstrucción en la vía aérea periférica y se correlaciona estrechamente con la frecuencia dependiente de la resistencia, por lo que permite evaluar en forma más sensible los cambios que ocurren en tratamientos a largo plazo, así como la respuesta broncodilatadora(59, 60).

La IOS es útil en la evaluación de pacientes poco cooperadores en estudios dependientes de esfuerzo; además, al evitar el esfuerzo, como maniobra, se elimina también la influencia del tono broncomotor en la respuesta. Dado la región más distal de la anatomía bronquial no es posible evaluarla mediante la espirometría, la IOS es particularmente relevante en el estudio de las enfermedades que afectan la vía aérea pequeña, también permite diferenciar niveles de gravedad de asma y resulta muy sensible al efecto de los broncodilatadores tanto en adultos como en niños (60, 61).

En general no existen contraindicaciones para su utilización, pero dado que es necesaria una respiración «tranquila» a volumen corriente, cualquier circunstancia que afecta el patrón respiratorio de base podría modificar la medición y ser por lo tanto una contraindicación, como el caso del llanto en niños pequeños.

El oscilómetro debe ser calibrado diariamente para volumen, antes de realizar la prueba, al inicio de labores y cada vez que haya duda de su exactitud y para flujo cada semana. Se deberá seguir las recomendaciones del fabricante, siendo útil el uso de una jeringa de 3.00 L con una exactitud de $\pm 0.5\%$ del volumen absoluto (15 mL). Las mediciones de calibración deben fluctuar entre 2.91 y 3.09 L (variación de 3%). Sin embargo, es recomendable que oscilen entre 2.95 y 3.05 L (variación de 50 mL) (57).

Aunque Dubois y cols. (54) describieron hace ya 60 años el uso de la medición de resistencias respiratorias por medio del método de oscilación forzada y Cogewell y cols. (62) aplicaron esta técnica por primera vez en niños hace 40 años, aún quedan aspectos no del todo precisos en cuanto a los mecanismos de medida y uso de esta prueba. Sin embargo, el avance informático viene facilitando la interpretación y aplicación de la misma.

De forma muy esquemática, este procedimiento consiste en aplicar presiones en la boca de un sujeto, mediante un generador de impulsos, mientras respira a través de una boquilla, para ello el paciente debe estar sentado, con el cuello ligeramente extendido, respirando aire ambiente a volumen corriente, con una pinza nasal, las manos sujetando las mejillas para evitar el escape de impulsos a las paredes de la boca

(Para los niños menores, particularmente preescolares, el operador debe afirmar con una mano ambas mejillas pasando externamente por el piso de la boca, así también se puede evaluar movimientos de la lengua o deglución que pueden afectar el registro) y con la boca firmemente pegada a la boquilla que se encuentra conectada a un neumotacógrafo y éste a su vez a un adaptador que conecta al aire ambiental y al parlante que envía los impulsos (fig. 4).

Mientras el paciente respira a través del equipo, se mide la presión y flujo en la boca, y se registra a cada frecuencia, lo que permite determinar los parámetros previamente explicados. Cada medición se hace después de un lapso de 30 segundos, en los preescolares 15 a 20 segundos o al menos 4 ciclos respiratorios que no muestren mesetas o “plateau” por suspensión del flujo a causa de cierre glótico, apnea, deglución, tos, vocalización; también son causa de eliminación de registro las respiraciones irregulares o hiperventilación aguda, como también fugas de gas entorno a la boquilla.

Se deben realizar 3 a 5 mediciones que deben tener los siguientes criterios de aceptabilidad(36, 50, 55, 57):

- El paciente debe tener al menos cuatro respiraciones en volumen corriente y de forma regular
- La morfología de las curvas deben estar libres de artefactos: tos, cierre glótico, respiración agitada.
- La coherencia debe tener valores por encima de 0,6 a 5Hz y 0,8 o más a 10Hz; sin embargo tanto niños pequeños como pacientes portadores de bronquiolitis obliterante pueden tener coherencias bajas o inferiores a 0.7 a 5Hz y no lo haría un registro incorrecto. La coherencia es la correlación existente entre el flujo aéreo y la presión, de modo que se puede valorar la calidad de la medición de la impedancia. Una baja coherencia se puede deber a hiperventilación, respiración irregular, fuga de aire por la boca, sello inadecuado a nivel nasal, tos, salivación, cierre de la glotis, sobre posición de la lengua al flujo de aire.

Como criterio de reproductibilidad se debe considerar el coeficiente de variabilidad el cual debe ser menor al 10% para impedancias y resistencias superiores a 5Hz entre cada medición, aunque se ha descrito en niños sanos un rango de variabilidad entre 5 y 14%, e incluso una significativa influencia del ritmo circadiano en niños asmáticos que llega al 20%, así como una variabilidad día a día y semana a semana del 16-17% (55, 63, 64).

Una vez que se cuenta con una prueba aceptable y repetible, se toman los valores promedios para la interpretación. Los valores de referencia de la IOS en los niños han sido estudiados en diferentes poblaciones y se han establecido ecuaciones de regresión para ser determinados, todos los estudios concuerdan en que la R5 disminuye con el aumento de la talla en los niños preescolares sanos y X5 se acerca a 0 o se hace menos negativo también con el crecimiento, en tanto la X20 es independiente de la talla, para ambos parámetros no existe variación entre géneros (65-67).

Se considera una IOS normal cuando la R 5 Hz, la R 20 Hz y el AX se encuentran por debajo del límite superior de la normalidad (LSN) o en ± 1.64 valores Z del predicho. También se habla de normalidad cuando las resistencias no excedan el 150% del valor predicho, lo que sería equivalente a una disminución del 20% del FEV₁.

La resistencia a alta frecuencia (20 Hz) depende fundamentalmente de las vías aéreas más centrales, por lo que se denomina resistencia central o proximal, mientras que las oscilaciones de baja frecuencia (5 Hz) se transmiten de forma más extensa a lo largo del árbol bronquial, de tal forma que la resistencia que se opone a ella representaría la resistencia total. Por tanto, la diferencia entre la resistencia de baja y alta frecuencia (R5 – R 20) corresponde a la resistencia de las vías aéreas periféricas. En un sujeto normal no existen diferencias entre R (5 Hz) y R (20 Hz), por el contrario una R5 mayor que R20 (conocido como patrón de resistencias dependiente de las frecuencias), pone de manifiesto la existencia de obstrucción en la vía aérea periférica (52, 57, 68). En los niños preescolares sanos es normal que las resistencias sean dependientes de las frecuencias, en cambio en los adultos significa presencia de obstrucción al flujo en vía aérea periférica(55).

La reactancia es altamente dependiente de las frecuencias de oscilación y de la edad del paciente. La reactancia pulmonar medida a 5 Hz (X5) depende de la elasticidad del tórax y pulmones, de las dimensiones de las vías aéreas ventiladas y del grado de obstrucción de las vías aéreas periféricas. Por lo tanto la reactancia empeora mostrándose en el registro gráfico como más negativa en aquellos trastornos que afectan a la resistencia o rigidez pulmonar, por lo tanto, X5 no es específica para estos tipos de limitaciones y se necesita información adicional para diferenciar obstrucción periférica de la restricción periférica (52).

El AX y Fres tienden a incrementarse cuando existe una afectación de las vías aéreas y disminuyen en respuesta a los broncodilatadores.

En la tabla sugiere los rangos de normalidad y grados de anormalidad para R5 y X5, según los datos obtenidos en distintos estudios y correlacionados con otros métodos que miden resistencia de la vía aérea como la pletismografía.

Resistencia [kPa/(l/s)] R5% valor predictivo	X5 mayor al predictivo-0,15	X5 menor al predictivo-0,15	X5 menor al predictivo-0,3	X5 menor al predictivo-0,6
< 150	normal	leve	moderada	severa
150 < 200	leve	moderada	severa	severa
200 < 300	moderada	severa	severa	severa
> 300	severa	severa	severa	severa

Tabla 2. Rangos de normalidad y grados de anormalidad de R5 y X5 (tomado de referencia 55)

En la IOS se pueden ver diferentes patrones de curvas para la interpretación (Fig. 5). En las enfermedades obstructivas distales o periféricas se puede detectar una R5 elevada con una R20 normal, X5 por debajo del valor de referencia, una Fres y AX elevadas. En cambio la obstrucción de las vías aéreas centrales tiene una elevación proporcional de R5 y R20, pero con poco o ninguna alteración de la reactancia y Fres. Las enfermedades restrictivas no suelen alterar las resistencias pero si se ve afectada la reactancia por tanto hay una AX elevada (50, 57, 68).

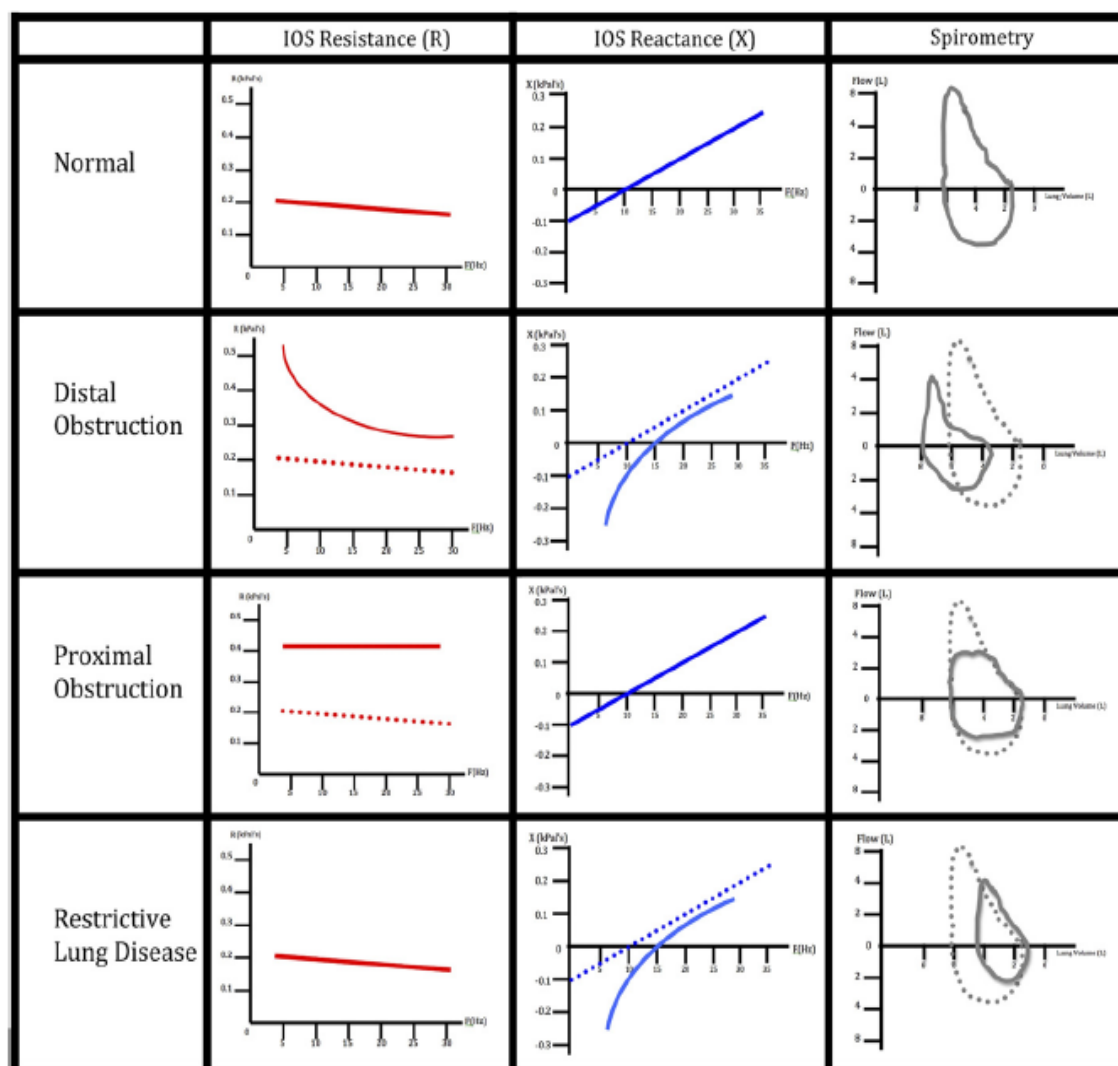


Figura 5. Patrones de curva en IOS (tomado de referencia 68)

Gochicoa-Rangel y colaboradores propusieron el siguiente algoritmo de interpretación de IOs (57).

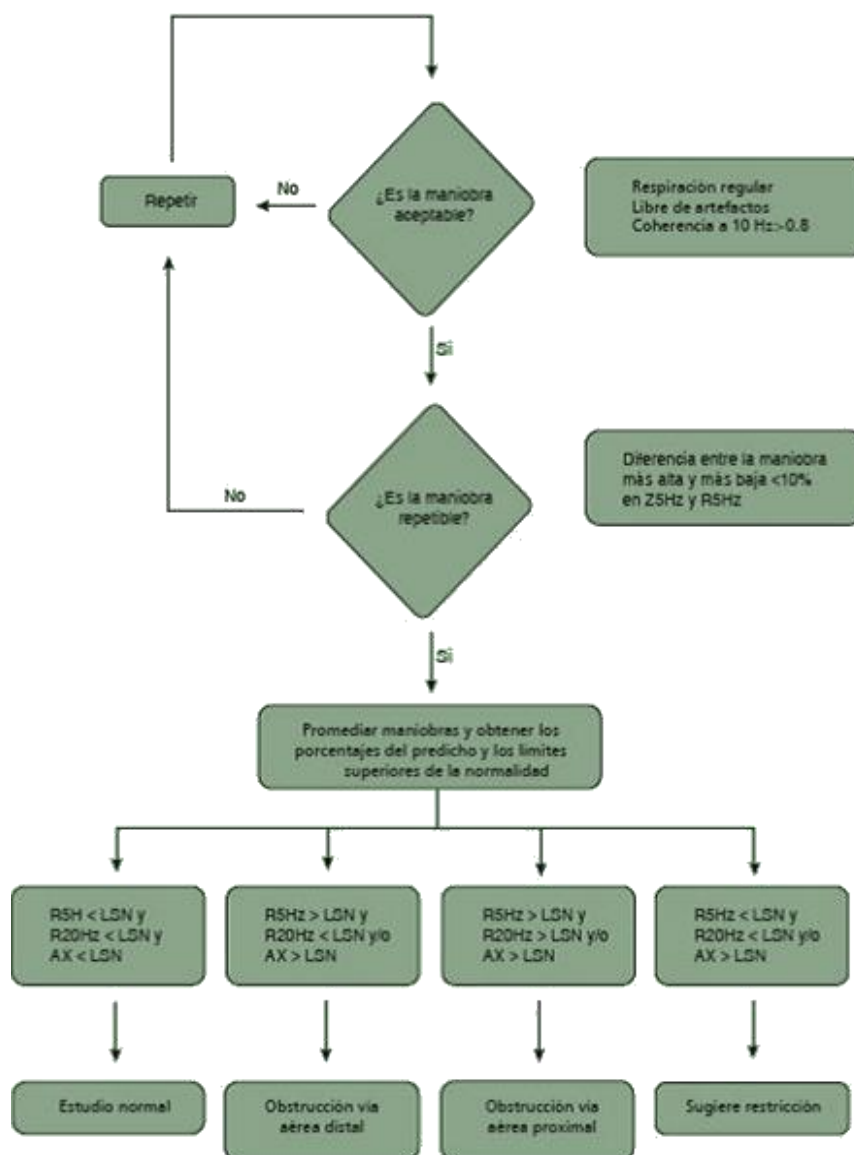


Figura 6. Algoritmo de interpretación de Oscilometría de Impulsos (tomado de referencia (57)

Al igual que con la espirometría, la reversibilidad en caso de obstrucción se puede valorar tras 15-30 minutos de administrar un broncodilatador. El punto de corte para establecer una respuesta broncodilatadora es muy variable según los diferentes estudios, actualmente en niños se considera un test broncodilatador positivo cuando hay una reducción de la resistencia a frecuencias de 5 Hz (R5) del 20 -40% (68-71), y del 15-30% en R10, en adultos se habla de reversibilidad a un cambio de 40-50% de AX (60, 68). Si se usa desviaciones estándar (DS), se considera una respuesta broncodilatadora positiva a la disminución en 1DS de la resistencia (55).

Dado el coeficiente de variabilidad de la oscilometría (como se ha descrito previamente de hasta el 10%) algunos autores sugieren que la interpretación del test

broncodilatador debe hacerse teniendo en cuenta el CV y se habla de considerar como positivo un test que mejora dos veces el CV basal (63).

4. Medición de volúmenes pulmonares:

El asma se caracteriza por volumen residual (RV), capacidad pulmonar total (TLC) y capacidad residual forzada (CRF) elevados. Los métodos más comúnmente usados para medir los volúmenes pulmonares incluyen pletismografía corporal y lavado de gases. éstos métodos miden la CRF y, cuando se añaden a la capacidad inspiratoria determinada por espirometría, dan la capacidad pulmonar total (31).

La **pletismografía** corporal calcula el volumen pulmonar según el principio de Boyle: a una temperatura constante, el volumen de un gas es inversamente proporcional a la presión. Es una prueba útil para la valoración de la función pulmonar en niños ya que precisa poca colaboración por parte del paciente, aunque como. El paciente se sienta en una cabina cerrada y luego comienza a respirar contra una boquilla cerrada. Los cambios en la presión dentro de la caja son proporcionales al volumen de gas comprimible dentro del pulmón. Su uso se recomienda para descartar comorbilidades asociadas a asma o para valorar la existencia de atrapamiento aéreo e hiperinsuflación.

Se considera patológico un valor de CRF superior a 120%, lo cual puede indicar atrapamiento aéreo, la TLC se puede ver disminuido en procesos restrictivos y aumentado en los obstructivos sobre todo en enfisema. La relación RV/TLC normal es entre 20-35%, el aumento de esta relación asociada a una TLC aumentada es indicativo de hiperinsuflación, mientras que si se asocia a una TLC normal indica atrapamiento aéreo. En los ataques agudos de asma aumenta el RV aunque de manera reversible (31, 40, 72).

La pletismografía también nos permite medir resistencias, que vienen determinadas por los cambios en el flujo de aire desde la boca al alveolo, se mide en cmH₂O/l/s y el resultado se expresa como resistencia específica de las vías aéreas (sRaw). Un aumento del 50-70% de la resistencia indica la existencia de patología obstructiva, en el caso de patología extratorácica aumenta la resistencia inspiratoria, en el enfisema la espiratoria y ambas en caso de obstrucción traqueal (72, 73).

Los resultados se pueden ver afectados por cambios de temperatura, humedad y frecuencia respiratoria, es así que en el caso de los niños puede verse la prueba afectada por un jadeo más rápido o lento.

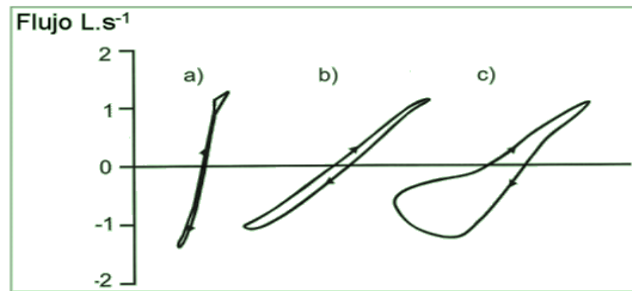


Figura 7. Tipo de curvas de resistencias por pletismografía. (tomado de referencia (73) a) Curva normal, b) aumento importante de las resistencias de las vías aéreas, c) obstrucción crónica del flujo aéreo

El **lavado de gases** depende del principio de que si se inhala un volumen inicial de gas con una concentración conocida de nitrógeno o gas inerte, la concentración en el gas exhalado puede permitir el cálculo del volumen pulmonar. El inconveniente de estas técnicas es que sólo se mide el gas que comunica, no se incluirán espacios de aire no comunicativos, tales como áreas distales con altas resistencias. Por lo tanto, en la enfermedad pulmonar obstructiva, las técnicas de dilución de gas subestiman la TLC y la pletismografía corporal es preferida.

b) Cuantificación de la inflamación

La inflamación de la vía respiratoria es un componente central en la fisiopatogenia del asma ya que es la responsable de casi todas las consecuencias fisiológicas que se observan en ésta patología, de ahí que las actuales guías como GEMA 4.0, GINA, Canadian Thoracic Society Asthma Management y ICON Pediatric Asthma tienen en cuenta métodos directos e indirectos para evaluar los marcadores de inflamación (1, 2, 53, 74).

1. Lavado bronquial:

La utilización de la broncoscopia en la valoración de pacientes con asma está orientada casi exclusivamente a la búsqueda de comorbilidades o diagnósticos alternativos en pacientes con asma de difícil control (1). Al ser un procedimiento invasivo no se realiza de forma rutinaria en pacientes con asma y en niños está indicado solo en el estudio de asma grave o refractaria, así como para estridor y neumonías recurrentes para descartar presencia de cuerpos extraños y estudio infeccioso(75).

El lavado broncoalveolar consiste en la instilación de 120-200ml (para adultos) de suero salino isotónico y estéril en un segmento o subsegmento pulmonar a través del broncoscopio colocado en el bronquio elegido y su posterior recuperación para

analizar los diferentes componentes como células, partículas minerales, microorganismos y sustancias químicas.

El análisis de recuento celular se realiza contando al menos 300 células tras teñir la muestra. En una persona sana predomina los macrófagos (80-95%) seguido de linfocitos (<15%) con escasos neutrófilos (<5%) y casi ausencia de eosinófilos (<2%). En pacientes asmáticos se podría encontrar un aumento de células inflamatorias. En niños asmáticos se observa un incremento de eosinófilos y neutrófilos comparados con controles o tosedores crónicos (75).

2. Esputo inducido:

Al inicio la investigación de la inflamación de las vías aéreas y la implicancia de las diferentes células inflamatorias se realizaba utilizando fibrobroncoscopia conjuntamente con el lavado broncoalveolar y biopsia bronquial. Sin embargo la agresividad de ésta prueba limita su uso, por ello se realizaron diversos estudios buscando una alternativa que se correlacione de manera adecuada con éstos hallazgos y no sea invasiva, encontrándose que el análisis de esputo (inducido o espontáneo) es un método válido, reproducible y no invasivo que nos permite investigar células y otros marcadores de inflamación de las vías aéreas.

El análisis de esputo no es tan utilizado en la práctica clínica, posiblemente porque a pesar de ser un procedimiento sencillo y económico, su realización es laboriosa, consume tiempo y requiere formación por el técnico y colaboración por parte del paciente para obtener una muestra de calidad.

El esputo inducido es una muestra de secreción de origen bronquial obtenida de pacientes que no expectoran espontáneamente por lo que se les induce a producirlo a través de un procedimiento estandarizado que consiste en (76-78):

- Se realiza una espirometría basal para poder hacer un seguimiento del FEV1 durante el procedimiento
- Administrar 200ug de salbutamol inhalado antes de comenzar la inducción y se repite la medición de FEV1 a los 10 minutos.
- Nebulizar una concentración fija de solución hipertónica al 3% de manera progresiva. Se recomienda utilizar un nebulizador ultrasónico con un débito de 1ml/min. La nebulización se realiza a intervalos de 5 minutos durante un periodo de máximo de 20 minutos. Medir elFEV1 cada intervalo, la prueba se deberá detener si se observa una caída del 20% o más en comparación al valor obtenido tras la administración de salbutamol.
- Se solicitará al paciente que expectore entre cada intervalo o en cualquier momento que tenga la necesidad de hacerlo

- Si seguido este proceso no se obtiene muestra se incrementara la concentración de hipertónico a 4 y 5%

El esputo está compuesto básicamente de células inmersas en una trama de glucoproteínas, donde también están retenidas muchas sustancias, incluyendo productos celulares como extracelulares. Todo ello conforma un microambiente muy particular que refleja lo que sucede a nivel bronquial. El procesamiento de la muestra obtenida para realizar estudio citológico y de mediadores en la fase fluida se ha estandarizado dentro de lo posible (78). Tras ser procesado con dithiothreitol (DTT), el cual lisa el moco de modo que es más fácil valorar las células, se continúa con la concentración de la muestra para su posterior tinción sobre una placa que será valorada al microscopio.

La interpretación del recuento celular debe tener en cuenta la viabilidad celular, el grado de degeneración celular y el grado de contaminación escamosa celular como indicador de buena calidad. Si la viabilidad celular es baja con un alto grado de degeneración celular el recuento total puede ser artificialmente bajo y el recuento diferencial inexacto. Cantidades excesivas de contaminación escamosa pueden producir menor fiabilidad en el recuento diferencial al dificultar la identificación de otras celular. La presencia de macrófagos indica que la muestra es del tracto respiratorio inferior, en tanto la presencia excesiva de monocitos (>10%) indica posible contaminación nasal (79).

En cuanto a que los valores normales del recuento cuantitativo celular se prefiere expresar éstos en porcentajes y se considera normal la presencia de 60% de macrófagos, <60% de neutrófilos, <2% eosinófilos, <1% linfocitos. Los pacientes asmáticos pueden presentar un predominio de eosinófilos o neutrófilos, según el fenotipo inflamatorio (50, 80) (tabla 3)

Fenotipo	Porcentaje celular en esputo
Neutrofílico	>60% de neutrófilos
Eosinofílico	>3% de eosinófilos
Mixto granulocítico	>3% de eosinófilos y >60% de neutrófilos
Paucigranulocítico	<3% de eosinófilos y <60% de neutrófilos

Tabla 3. Fenotipos inflamatorios en asma

La presencia de eosinofilia en el esputo normalmente permitiría predecir una buena respuesta al tratamiento corticoideo, mientras que su ausencia inicial indicaría una resistencia a dicho tratamiento. En pacientes con asma con difícil control, el estudio del esputo ayuda a determinar si la dosis de corticoides es suficiente, o indicar que el paciente no está cumpliendo el tratamiento (80).

En niños con tos crónica y eosinofilia en el esputo, el tratamiento con corticoides inhalados es igualmente eficaz que la prednisona oral. Además se ha encontrado una clara correlación con el número de eosinófilos y la fracción de óxido nítrico exhalado (81). La inducción de esputo es un método seguro que se puede utilizar en niños aplicándose la misma técnica que para adultos.

3. Determinación de los niveles de óxido nítrico en aire espirado:

El óxido nítrico (NO) está presente en casi todos los órganos, se produce a partir de la L-arginina mediante la acción de la enzima sintetasa del óxido nítrico, de la cual existen al menos tres isoformas, una de estas isoformas es más activa y puede inducirse por citoquina inflamatorias, endotoxinas e infecciones víricas. Al evidenciarse que en enfermedades respiratorias con componente inflamatorio como el asma la concentración de NO en la vía aérea se encuentra alterada, se desarrolló un método no invasivo para cuantificar la concentración de NO en las vías aéreas.

Cuando se realiza una espiración, el óxido nítrico reacciona con el ozono produciéndose NO_2 , al hacerse estable se puede medir por quimioluminiscencia, emitiendo una radiación lumínica proporcional a la concentración de NO en el aire espirado. De éste modo se puede medir la fracción bronquial de NO (FENO) y la alveolar, pero nos enfocaremos en el FENO como marcador de inflamación en enfermedades respiratoria.

La medida de la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado (FENO) es una determinación cuantitativa, simple, no invasiva y segura para medir la inflamación eosinofílica de las vías aéreas en adultos y niños (82, 83), no se han descrito complicaciones ni contraindicaciones para ésta técnica, estando limitada por falta de comprensión o colaboración del paciente y en caso de traqueostomía.

La ATS y ERS recomendaron en el 2005 que las mediciones de FENO deben realizarse a un flujo respiratorio de 50ml/s (84), pudiendo realizarse las mediciones on line u off line es decir determinar la concentración de FENO inmediatamente o con posterioridad. Aunque existe cierta discrepancia respecto al límite superior de la normalidad el punto de corte se ha establecido en 50ppb en adultos y 35 ppb en niños (85, 86). Un valor normal de FENO no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en pacientes no atópicos, en tanto que para el diagnóstico de asma en pacientes no fumadores no tratados con glucocorticoides tiene una elevada especificidad y sensibilidad, por lo que es útil para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades obstructivas. También es útil para monitorizar el tratamiento ya que el FENO disminuye después del uso de corticoides, además puede predecir exacerbaciones ya que el FENO se puede elevar antes de la aparición de síntomas y alteración de la función pulmonar (87-89).

En niños también es una prueba útil para valorar inflamación eosinofílica, aunque su medición en niños pequeños en ocasiones es menor por la necesidad de colaborar para la correcta realización de la técnica. Los puntos de corte establecidos para niños menores de 12 años son(85): alto >35ppb, bajo <20ppb, rangos intermedios 25-35ppb, en niños mayores los puntos sería: alto >50ppb, intermedio 25-50ppb y bajo <25ppb.

Al igual que en adultos el FENO redice tras el tratamiento con glucocorticoides, por lo que su medición puede predecir y estimar la respuesta al tratamiento, así como el riesgo de recaída, ya que hay estudios en los que el FENO se ve incrementado previo a la exacerbación asmática moderada (90, 91)

c) Pruebas de provocación bronquial

La hiperreactividad bronquial (HRB) se puede definir como una propiedad de la vía aérea, por la cual esta responde de forma exagerada a estímulos externos causando broncoconstricción. Es un fenómeno multifactorial en el que están implicados diversos factores como estímulos ambientales y predisposición genética. Aunque la HRB es característica del asma, pero puede observarse en diferentes procesos incluso en un 10% de los sujetos no asmáticos ni atópicos adultos y hasta el 16% de niños sanos (92).

Las pruebas de broncoprovocación consisten en inducir broncoconstricción y medir de forma objetiva los cambios que estos producen en la función pulmonar, básicamente la caída del FEV1. La demostración de la hiperreactividad de las vías respiratorias mediante pruebas de provocación bronquial (PB) es útil en la evaluación de pacientes que tienen síntomas de asma pero espirometría normal, una proporción significativa de estos pacientes no tendrá asma, y dado el alto valor predictivo negativo, una PB negativa descartaría el asma. Por otro lado, una prueba positiva es consistente con asma (93). Los pacientes con otras afecciones, incluyendo rinitis alérgica, fibrosis quística y EPOC, también pueden tener pruebas positivas, en estos casos, la valoración de la prueba en conjunto con la historia clínica es esencial.

Dado que la prueba implica la inducción de broncoespasmos, los pacientes pueden deteriorarse clínicamente durante el examen por ello los pacientes con menor reserva, específicamente aquellos con FEV1 inferior al 50% del volumen predicho o aquellos con menos de 1 L de reserva, no deben someterse a este tipo de pruebas. Un FEV1 entre 60 y 70% es una contraindicación relativa. Otras contraindicaciones relativas incluyen síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular en los últimos 3 meses; hipertensión grave e incontrolada e hipoxemia significativa (94).

Se le debe proporcionar al paciente varios días antes de la prueba instrucciones por escrito en las que se establezcan las pautas que debe seguir antes de la prueba. Se recomendará suspender el uso de fármacos agonistas β_2 -adrenérgicos seis horas antes y el de teofilinas o derivados 12 o más horas antes de la prueba. El paciente no

debe fumar en las 2 horas previas a la espirometría. No es necesario el ayuno, pero se deben evitar comidas copiosas y bebidas con cafeína en las horas previas.

Las PPB se pueden realizar con una amplia variedad de estímulos, según el estímulo empleado se clasifica en específicas e inespecíficas.

Hay dos tipos de pruebas de provocación inespecíficas: directa e indirecta (50, 95, 96):

- *Pruebas directas:* Consiste en la administración de medicamentos (metacolina, histamina) que actúan sobre los receptores del músculo liso para estrechar la vía aérea.
- *Pruebas indirectas:* se administran sustancias que actúan sobre las células inflamatorias o terminaciones nerviosas y dan como resultado la liberación de mediadores inflamatorios que median la broncoconstricción subsiguiente. Estas incluyen aire frío, ejercicio, hiperventilación eucápnica, solución salina hipertónica, manitol y adenosina

Aunque las pruebas directas permiten una mejor caracterización de la respuesta a la dosis, las pruebas indirectas pueden ser más específicas de asma y mejor relacionadas con la inflamación ya que requieren para obtener una respuesta se necesita la presencia de células inflamatorias (96).

Las PPB con sustancias específicas (aspirina, alimentos, sustancias químicas, etc.) se usan para determinar si una sustancia determinada provoca broncoespasmo y así establecer la causa del asma, se usa solo en casos especiales sobre todo en caso de asma ocupacional.

En niños el estudio de la hiperrespuesta bronquial se puede dificultar por necesidad de una importante colaboración por parte del paciente durante la prueba, así como por la dificultad para tener control del desarrollo y tamaño pulmonar, ya que puede haber un desequilibrio dosis/ tamaño de la vía aérea (una vía aérea más pequeña recibirá mayor cantidad de estímulo). Se ha podido estudiar la HRB incluso en lactantes y se ha visto que esta es frecuente incluso en lactantes sano, esta HRB va disminuyendo con la edad (97). Sin embargo la necesidad de centros capacitados limita la realización de estas pruebas en niños de manera rutinaria.

1. Metacolina:

La Metacolina es un derivado sintético de la acetilcolina, sin acción nicotínica y solo con actividad muscarínica, actúa directamente sobre los receptores colinérgicos de las vías aéreas produciendo broncoconstricción. Se presenta en polvo y para uso clínico se realizan diluciones que pueden ser guardadas a 4°C manteniéndose estable durante 3 meses. La metacolina es el agente directo de elección, con el que se tiene mayor experiencia.

Se usa para:

- Confirmar o excluir el diagnóstico de asma en caso de sospecha de dicha patología, incluidos aquellos con manifestaciones atípicas de asma. Se debe recurrir a la prueba de broncoprovocación siempre que existan dudas sobre el diagnóstico de asma, en especial si no se puede confirmar éste con una espirometría.
- Diagnóstico y seguimiento de asma ocupacional.
- Monitorizar el grado de HRB y la respuesta terapéutica.
- Estudios de investigación, como para la búsqueda de mecanismos patogénicos del asma, estudios epidemiológicos en enfermedades respiratorias de origen laboral.

La metacolina se puede administrar por dos métodos: los sistemas de generación continua de aerosol y la técnica dosimétrica.

- *Sistemas de generación continua:* emplean un nebulizador dotado de una válvula unidireccional (con entrada al nebulizador y salida provista de filtro al exterior) y acoplado a una fuente de aire comprimido, el nebulizador ha de dispensar partículas con una masa aerodinámica de 1 a 3 μm ; de esta forma, aproximadamente el 80% de ellas alcanzan los bronquios más periféricos, el nebulizador debe dispensar un flujo contante de 0,13-0,16ml/min. El paciente respira a volumen corriente durante 2 minutos y se realiza una espirometría entre 1-2 minutos. Si bien este método es sencillo, tiene algunas desventajas como la dificultad para conseguir que pacientes ansiosos inhalen la solución a volumen corriente y la imposibilidad de conocer a ciencia cierta la cantidad de agonista inhalado.
- *Técnica dosimétrica:* el aerosol se genera solo durante el periodo de la inspiración mediante una válvula solenoide activada de forma eléctrica cuando el paciente inhala a través del nebulizador. La utilización de dosímetros permite ajustar mejor la dosis administrada, la concentración del agonista, el tiempo de nebulización y el número de respiraciones. El paciente realizará 5 inhalaciones lentas y profundas y se realizará una espirometría 1-2 minutos después. Pero ésta técnica también plantea ciertos inconvenientes como un equipo más sofisticado, un posible deposito del agonista en la vía aérea superior si no se controlan los flujos inspiratorios y un posible efecto broncoprotector por la maniobra de inspiración máxima.

Los resultados y puntos de corte obtenidos por ambos métodos no son del todo comparables, y aunque el método dosimétrico podría infra estimar el grado de HB la normativa propuesta por la SEPAR para el estudio de la hiperrespuesta bronquial inespecífica en el asma recomienda el método dosimétrico (92). En niños pequeños es más fácil usar la nebulización a volumen corriente con una repetibilidad mayor.

Las diluciones que se usan según cada método se muestran en la tabla 4.

	Tomar	Añadir ClNa (0,9%)	Dilución obtenida
<i>A. Lista de soluciones, para el método de respiración continua durante 2 min, partiendo de un vial de 100 mg de la sal de metacolina</i>			
100 mg	100 mg	6,25 ml	A: 16 mg/ml
	3 ml de dilución A	3 ml	B: 8 mg/ml
	3 ml de dilución B	3 ml	C: 4 mg/ml
	3 ml de dilución C	3 ml	D: 2 mg/ml
	3 ml de dilución D	3 ml	E: 1 mg/ml
	3 ml de dilución E	3 ml	F: 0,5 mg/ml
	3 ml de dilución F	3 ml	G: 0,25 mg/ml
	3 ml de dilución G	3 ml	H: 0,125 mg/ml
	3 ml de dilución H	3 ml	I: 0,0625 mg/ml
	3 ml de dilución I	3 ml	J: 0,0312 mg/ml
100 mg	100 mg	6,25 ml	A: 16 mg/ml
	3 ml de dilución A	9 ml	B: 4 mg/ml
	3 ml de dilución B	9 ml	C: 1 mg/ml
	3 ml de dilución C	9 ml	D: 0,25 mg/ml
	3 ml de dilución D	9 ml	E: 0,0625 mg/ml

Tabla 4. Esquema de las diluciones de metacolina a preparar para los 2 métodos recomendados. (Tomado de referencia (94))

La respuesta bronquial se cuantifica midiendo el FEV1, por lo que se realizará una espirometría después de cada nebulización (un máximo de 3 intentos). Al iniciar la prueba se realiza una espirometría basal y luego una tras la inhalación del disolvente (suero salino), la diferencia porcentual del FEV1 entre estas dos medidas no debe ser superior del 10%, en cuyo caso se consideraría positiva. Luego se inicia la administración de metacolina en forma inhalada de acuerdo al método que se utilice y según protocolo, después de cada dosis se repite la espirometría para evaluar si se produjo broncoespasmo o no, se considera que la prueba es positiva cuando el FEV1 disminuye un 20% o más en relación a la medición obtenida tras la inhalación del disolvente. Se calculará la dosis o concentración de metacolina a la cual el FEV1 cae igual o más de un 20%, esto corresponde a la PD20 o PC20 (98).

La interpretación de la prueba depende de la situación clínica del paciente, teniendo en cuenta la historia clínica con el diagnóstico de sospecha por el que se indica dicha prueba, historia reciente de infecciones respiratorias y/o vacunación antigripal, exposición intensa a agentes irritantes u ocupacionales. La PC20 va a clasificar el asma del paciente en diferentes intensidades o grados de respuesta; una PC20 > 16mg/ml indica una respuesta normal, entre 8-16mg/ml indica una reacción borderline (solapamiento entre asmáticos y no asmáticos), entre 2-8mg/ml hiperreactividad leve, 0,25-2mg/ml hiperreactividad moderada y severa cuando el valor es menor a 0,25mg/ml (50). En el caso de PD20 los puntos de corte son: Normal >1mg, dudoso de 0,6-1mg, leve 0,3-0,6mg y moderado-grave <0,3mg (92).

Dado su alto valor predictivo y negativo y alta sensibilidad, en caso de tener un resultado negativo excluiríamos el diagnóstico de asma, en cambio, si es positiva no confirma de forma definitiva el diagnóstico de asma, ya que la HRB es una característica común a otras patologías respiratorias. El valor predictivo positivo aumenta y con ello la probabilidad de diagnóstico, si la respuesta se produce tras la administración de bajas concentraciones de metacolina (<1mg/ml) y más si se relaciona a síntomas leves (94, 96, 98).

2. *Manitol:*

El manitol es un alcohol hexahídrico de azúcar ($C_6H_{14}O_6$), provisto de propiedades osmóticas, usado en el campo médico desde hace muchos años como diurético, sustituto del plasma y en el tratamiento de la hipertensión intracraneal. Desde el 2006 en Australia, y posteriormente en Europa, EEUU y Asia, se le usa para estudiar la hiperreactividad bronquial. Actúa como agente indirecto, al ser inhalado deshidrata la mucosa bronquial, lo que conlleva a un incremento de osmolaridad en la mucosa y la liberación de mediadores desde los mastocitos; con un perfil similar al de la adenosina (99).

El manitol se encuentra comercialmente en forma de cápsulas con dosis prefijadas de polvo seco (Osmohale ®TM)... El kit Osmohale ®TM se compone de 19 cápsulas (una sin producto activo, tres de 5, 10 y 20 mg, respectivamente, y 15 de 40 mg) acompañadas de dispositivo inhalador de polvo seco (Boehringer Ingelheim, Alemania). La prueba del manitol no requiere mucho equipamiento y es más simple que los otros test indirectos, con resultados superponibles (99). La prueba puede durar entre 17-26 \pm 6 min dependiendo del grado de HRB (92). Es una prueba segura, aunque comúnmente presenta como efecto secundario tos persistente que puede motivar la interrupción de la prueba y cefalea, la tos puede estar presente incluso en pacientes con un resultado final negativo.

Para el registro de la respuesta se emplea el seguimiento del FEV1 tras la inhalación de cada dosis según el protocolo.

Con el paciente sentado cómodamente se le coloca una pinza en la nariz y se le indica que exhale completamente y a continuación con la cabeza inclinada hacia atrás colocará el inhalador en la boca para realizar una inspiración profunda, rápida y corta; tras la cual debe contener la respiración durante 5 segundos. Previamente se habrá preparado el dispositivo de inhalación con la capsula correspondiente a cada paso iniciando por la de 0 mg en el dispositivo y se perfora la cápsula presionando cuidadosamente los botones ubicados en los costados del dispositivo. Pasados los 60s de la inspiración se realiza una espirometría, midiendo el FEV1 las dosis administradas son: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg (2 cápsulas consecutivas de 40 mg), 160 mg (4 cápsulas de 40 mg) y 160 mg (4 cápsulas de 40 mg). Se detendrá la prueba cuando se alcance la dosis acumulada total de 635 mg o aparezca en algún momento una respuesta positiva.

Una respuesta positiva se da cuando se objetiva una caída del FEV1 \geq 15% respecto al valor basal (el valor corresponde al FEV1 obtenido tras la administración de 0 mg) (PD15), o si aparece una disminución del FEV1 \geq 10% entre 2 dosis consecutivas. Según la dosis que de positiva la prueba clasificamos la HB en grave(0-75 mg), moderada (75-315 mg) o leve (315-635 mg) (100).

La prueba con manitol tiene una repetibilidad similar o mejor que otras PPB tanto en adultos como en niños (101). Pero debido a un fenómeno de taquifilaxia tras

pruebas repetidas en espacios cortos de tiempo (como ocurre en la broncoconstricción por ejercicio) puede haber un periodo refractario.

El Comité Olímpico Internacional ha aprobado el uso del manitol como alternativa a la hiperventilación eucápnica en el estudio de la HB en atletas de élite y poder justificar el empleo de agonistas B2-adrenérgicos antes de una competición deportiva (102).

La sensibilidad del manitol en el diagnóstico de asma está en torno al 60% (que puede aumentar hasta casi el 90% cuando se excluye a los pacientes con tratamiento con corticoides), la especificidad es por encima del 95%. Una prueba positiva con manitol, prácticamente confirma el diagnóstico de asma, en tanto que una prueba negativa en un paciente con síntomas de sospecha de asma hace que el diagnóstico sea poco probable, es así que algunos autores consideran al manitol como una prueba menos sensible que la metacolina para el estudio de asma en niños (99, 103).

3. Hiperventilación eucápnica (HVE):

El ejercicio físico provocar broncoespasmo en una proporción importante de pacientes asmáticos, además en pacientes que practican deportes con alta demanda de esfuerzo puede ser el único desencadenante de broncoespasmo, conociéndose esta situación como asma inducido por el ejercicio (AIE).

En la patogenia del broncoespasmo inducido por el ejercicio están implicadas 3 teorías: a) la teoría térmica considera que la pérdida de temperatura de las vías aéreas ocasiona un reflejo adrenérgico que desencadena el broncoespasmo; b) la teoría osmolar asume que la osmolaridad periciliar aumenta por la deshidratación del líquido de revestimiento de la superficie de las vías aéreas originada por la hiperventilación que produce el ejercicio y de esa forma se favorece la degranulación mastocitaria y c) la teoría hiperémica o capilar propone que debido al enfriamiento de la pared de las vías aéreas durante el ejercicio seguida de un rápido recalentamiento en el periodo de recuperación se produce una vasoconstricción microvascular, generándose la hiperemia reactiva y edema de las vías aéreas. Ninguna de estas teorías fisiopatológicas explica por completo el fenómeno, por ello se plantea que el mecanismo patogénico puede ser diferente para cada tipo de ejercicio, condición ambiental e individuo (92, 104).

Los mecanismos que desencadenan broncoconstricción en respuesta al ejercicio intenso se pueden simular realizando una hiperventilación eucápnica, se ha descrito liberación de mediadores como histamina PGD₂, IL8 y taquicinas de forma similar a las que se producen en la broncoconstricción inducida por ejercicio (105).

La técnica consiste en que el sujeto realice una hiperventilación voluntaria durante 6 min usando gas seco con 5% de CO₂, 21% O₂ y el resto de N₂, manteniendo una ventilación/minuto en torno a 30 veces su FEV₁. Una vez iniciada la

hiperventilación, se debe animar al sujeto para que mantenga el ritmo de la ventilación. El sujeto respira a través de una válvula unidireccional de una bolsa conectada a la botella de gas. Otro sistema es usando válvulas reductoras de presión ya que las presiones de las bombonas suele ser de 100 a 150 atmósferas al cual se le puede interponer un sistema de medidores de flujo para saber el volumen inhalado por el sujeto, por ejemplo en la Fundación Jiménez Díaz se usa un sistema de buceo para reducir dicha presión (104, 106).

La monitorización de la prueba se hace con seguimiento espirométrico, se hace una primera medición antes de iniciar la hiperventilación para obtener un valor de FEV1 basal y luego de la hiperventilación se realiza espirometrías seriadas a los 5, 10, 15, 20 y 30 minutos, se considera positiva una caída del 10% o más del FEV1 basal (92).

La provocación bronquial con hiperventilación voluntaria eucápnica está recomendada por el Comité Olímpico Internacional para el diagnóstico de AIE en atletas de élite.

La hiperventilación eucápnica se correlaciona bien con la inflamación de la vía aérea y tiene una alta especificidad para el diagnóstico de asma. Puede usarse para medir el control de la inflamación tras el tratamiento ya que para obtener una prueba positiva se requiere la presencia de células inflamatorias en la vía aérea (107). Es más rentable que la metacolina para identificar atletas con AIE, pero menos sensible para determinar hiperreactividad bronquial en asmáticos en general.

✳ Oscilometría y pruebas de provocación bronquial

Dado que la IOS requiere una mínima colaboración, su principal ventaja radica en que es útil para estudiar a pacientes durante el sueño, en asistencia ventilatoria mecánica y en niños o adultos de cualquier edad incapaces de realizar una maniobra de capacidad forzada aceptable.

Los test de provocación bronquial muestran un incremento de las resistencias, Fres, AX y disminución (se hace más negativo) de las reactancias en la oscilometría de impulsos.

Hay estudios que han demostrado que la oscilometría es más sensible en la determinación del calibre de las vías respiratorias en niños asmáticos sometidos a tratamiento broncodilatador y pruebas de provocación bronquial (108-110). Si bien hay investigaciones que muestran buena correlación entre los diferentes parámetros de la IOS y la caída de FEV1 durante la realización de PPB, no hay un consenso en cuanto a que parámetro debe tomarse en cuenta para dar como positiva una prueba ni tampoco el porcentaje de variación o valor a tener en cuenta en cada parámetro para determinar que un paciente presenta hiperreactividad bronquial.

Diversos autores han buscado un valor de variación en los parámetros oscilométricos que sea capaz de detectar una caída del 20% del FEV1 durante la provocación con metacolina. Así por ejemplo, Schulze et al. y Vink et al. demostraron que una variación de 40% o más en R5 se relaciona a una caída del 20% del FEV1, encontrando una correlación significativa entre PD40-R5 y PD20-FEV1, esto concuerda con el estudio de Duiverman et al. en el que se valora la HRB por medio de oscilometría forzada FOT) y se encuentra una fuerte correlación entre PD20-FEV1 y PD40-R6 (111-113). En contraste Yoon et al. Y Kim et al. Encuentran una mejor correlación entre los cambios de FEV1 y X5, determinando que una PC78-80-X5 es comparable a PC20-FEV1 y Bailly et al. encontró que con una disminución del X5 del 50% se podía predecir una caída del 20% del FEV1 (114-117).

Para el manitol Horsman et al. determinaron que un incremento en R5 del 25% en la IOS o más se corresponde a una caída del 15 del FEV1, demostrándose HRB, en tanto que McClean encontró un aumento de la capacitancia del 27% y una disminución de la reactancia de 0,93cmH₂O/L/s como puntos de corte de la FOT para dar como positiva una provocación con manitol (118, 119).

Para el estudio del broncoespasmo inducido por ejercicio valorado por oscilometría durante el test de ejercicio y/o HVE hay pocos estudios. Si bien Arshi et al. no encontraron correlación entre la espirometría y oscilometría en respuesta al ejercicio al valorar un grupo de pacientes con rinitis, Evans et al. si encuentran una correlación entre los parámetros de oscilometría y la caída FEV50 (mas no de FEV1) tras realizar el test de ejercicio e HVE en adultos jóvenes con asma o síntomas respiratorios asociados al ejercicio y Lee et al. si hallaron una buena correlación entre la variación de los parámetros de oscilometría y la caída del FEV1 después de los 5 y 10 minutos del test de ejercicio en adultos jóvenes y estableció como punto de corte un aumento de 0.035 kPa/L/s a los 10 minutos en las resistencias a 5 Hz , además Malmbert describe cambios en los parámetros de IOS en niños después de un test de carrera libre y sugirió que un 35% de incremento en R5 podría considerarse como positivo; por otro lado Rundell et al. encontraron que un incremento del 50% en R5 y un cambio en AX de 12cmH₂O/L tendrían una sensibilidad del 90% para detectar un caída del 10 % del FEV1 tras la prueba de HVE (120-124).

Teniendo en cuenta que los protocolos habituales de provocación bronquial incluyen la realización de espirometría forzada, la cual necesita de mucha colaboración por parte del paciente y que la oscilometría es una técnica sencilla, rápida, no invasiva, no necesita de maniobras forzadas que podrían influir en el tono bronquial, no requieren un espacio confinado como la pletismografía y requiere una cooperación mínima por parte del paciente, se considera a ésta última como una técnica alternativa para el estudio de pacientes en los que queremos determinar la presencia o no de HRB; sin embargo la ausencia de un consenso y conocimiento de la precisión de los parámetros medidos por IOS durante las prueba de provocación bronquial inespecífica y los posibles puntos de corte de éstos para determinar la presencia de HRB, nos llevó a plantearnos este estudio.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

I. OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar la oscilometría de impulsos con la espirometría forzada en la valoración de hiperreactividad bronquial tras provocación bronquial inespecífica en niños con sospecha de asma.

II. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir en nuestra serie la eficacia diagnóstica de las pruebas de provocación bronquial utilizando metacolina, manitol e hiperventilación eucápnica voluntaria.
2. Determinar la relación entre la caída de FEV1 y los distintos parámetros de la oscilometría de impulsos.
3. Determinar el parámetro de la IOS más apropiado para la detección de hiperreactividad bronquial en las pruebas de broncoprovocación no específica.
4. Determinar el valor de la resistencia y/o reactancia que se equipare a la caída del 20% del FEV1 (PC20) para poder dar como positiva una provocación bronquial con metacolina.
5. Determinar el valor de la resistencia o reactancia que se equipare a la caída del 15% del FEV1 (PD15) para poder dar como positiva una provocación bronquial con manitol.
6. Determinar el valor de la resistencia o reactancia que se equipare a la caída del 10% del FEV1 para poder dar como positiva una provocación bronquial con aire seco.
7. Valorar la sensibilidad y especificidad de la oscilometría de impulsos en el seguimiento de test de provocación bronquial inespecífica en comparación a la espirometría.
8. Determinar si la IOS detecta antes la obstrucción bronquial que la espirometría en las distintas pruebas de provocación bronquial realizadas
9. Determinar si con la IOS se detecta mayor broncoconstricción distal o periférica.

III. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La oscilometría de impulsos es comparable a la espirometría forzada para valorar hiperactividad bronquial tras pruebas de provocación bronquial inespecífica en niños con sospecha de asma.

MATERIAL Y MÉTODOS

I. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de evaluación de prueba diagnóstica de tipo observacional, prospectivo, transversal y analítico.

II. ÁMBITO, POBLACIÓN Y PERIODO DE ESTUDIO

Los sujetos a estudiar fueron todos aquellos niños de 3 a 14 años que consultaron en el servicio de alergología del Hospital Fundación Jiménez Díaz por sospecha de asma y que fueron capaces de realizar una espirometría correctamente. Además se incluyó un grupo control de niños del mismo rango de edad que no presentaran síntomas sugerentes de asma y que también fuesen capaces de realizar correctamente las espirometrías

El periodo de inclusión de pacientes fue comprendido entre septiembre del 2013 a septiembre del 2015.

III. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de 3-14 años con síntomas de asma que consultan en el servicio de alergología del Hospital Fundación Jiménez Díaz.
2. Pacientes que tienen una espirometría basal con un valor de FEV1 por encima del 70% del predicho.
3. Pacientes que son capaces de realizar la técnica espirométrica de manera correcta y repetible.
4. Pacientes cuyos padres están de acuerdo en la participación del niño en el estudio y firman el consentimiento informado.

IV. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que hayan presentado una infección respiratoria baja o exacerbación asmática dentro de las 4 semanas previas a la realización de las pruebas.

2. Pacientes que estén usando B2-agonistas y antihistamínicos y que no los hayan suspendido según el tiempo que se les indica previo a la prueba.
3. Pacientes a los que se les haya administrado la vacuna de la influenza en las seis semanas previas al estudio.
4. Pacientes que durante la pruebas de provocación bronquial no sean capaces de seguir el protocolo por falta de colaboración.
5. Pacientes que al iniciar las pruebas de provocación bronquial tengan una caída del FEV1 de más del 10% tras la administración del suero salino o capsula nº 1 (para el protocolo de manitol) en relación a la medición basal.

V. TAMAÑO MUESTRAL

Durante el periodo de estudio se incluyeron 195 pacientes, que cumplieron los criterios de inclusión, de éstos se retiraron 5 pacientes; dos por falta de colaboración durante la realización de pruebas de provocación bronquial, uno por que pese a que inicialmente los padres aceptaran que el pequeño participara del estudio con la consiguiente firma del consentimiento no se presentó a la cita de la prueba y posteriormente se negaron a participar del estudio y 2 por una caída mayor al 10% del FEV1 tras la administración de suero salino en relación a la medición basal.

VI. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

A. Consentimiento informado

A los pacientes que reunieron los criterios de inclusión se les invitó a participar en el estudio, a través de sus padres o apoderados, a quienes se les entregó un Consentimiento Informado, explicándoseles cada detalle del mismo, y donde se les aclaraba la “voluntariedad” de participar, además de la posibilidad de abandonar su participación en el momento que así lo desearan. (Anexo 1).

B. Confidencialidad de los datos

Los datos fueron recolectados en una plantilla protocolizada del Programa Microsoft Excel V. 2010.

Se asignó un número de identificación (ID) a cada participante y no se incluyó en la base de datos información que pueda identificar directa o indirectamente a los participantes en el estudio. El acceso a las bases de datos está restringido. Con ello, se respetan las normas internacionales de protección de datos, así como la legislación española vigente (Ley Orgánica 15/1999 del 13/12/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, BOE 298 de 14/12/99).

C. Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica

El estudio fue sometido a la evaluación y aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Instituto de investigaciones Sanitarias (IIS)-Hospital Universitario de la Fundación Jiménez Díaz (IDC) (Anexo 1).

VII. RECOLECCIÓN DE DATOS Y PROCEDIMIENTO

El estudio incluyó la recogida de datos clínicos de la anamnesis, estudio clínico de la función pulmonar basal y la medición de la hiperrespuesta bronquial mediante prueba de metacolina, manitol y/o hiperventilación eucápnica.

Así a los pacientes menores de 14 años con síntomas sugerentes de asma que acudían a la consulta de alergia se les realizaba una anamnesis y exploración física habitual, incluida la solicitud de las pruebas complementarias de estudio de asma.

Al acudir el paciente al laboratorio de pruebas de función pulmonar se procedía de la siguiente forma:

1. Se hablaba con los padres o tutores para informarle del estudio y preguntarle si deseaban participar en éste, tras la aceptación se entregaba el consentimiento informado por escrito (Anexo 2) el cual era explicado verbalmente de manera detallada.
2. Una vez firmado dicho consentimiento se procedía a realizar, además de las pruebas indicadas por su médico tratante (habitualmente, pruebas cutáneas, medición de óxido nítrico y espirometría basal), una oscilometría y espirometría basal, así como postbroncodilatación.
3. Si se verificaba que el paciente era capaz de realizar espirometrías aceptables y reproducibles se citaba al paciente para realizar prueba de metacolina, manitol y/o Hiperventilación eucápnica, esta última en el caso que presentaran síntomas con el ejercicio. Dándoles la hoja de indicaciones (Anexo 3) en las que se les explica la preparación que deben hacer previa a la prueba y se les hace firma el consentimiento informado referente a cada prueba de provocación bronquial (Anexos 4, 5 y 6).
4. Las citas para las pruebas de provocación bronquial eran dadas en días separados y en cada una de ellas se controlaba que el paciente esté correctamente preparado, que su función basal sea adecuada para iniciar la prueba ($FEV1 > 70\%$). La realización de las pruebas de provocación bronquial se realizaron según los protocolos que se describen posteriormente.
5. Una vez finalizada la provocación bronquial en los casos que fuese necesario (prueba positiva, o presencia de síntomas) se administraba un broncodilatador y se hacía seguimiento de la función pulmonar hasta lograr su recuperación total, en cuyo momento el paciente podía retirarse del hospital.

6. Si el padre o apoderado y el paciente lo deseaban podían continuar con el estudio, es decir se le citaba para otra prueba de provocación bronquial, o podían decidir dar por terminada su participación.

A. Oscilometría basal

A cada paciente incluido se le realizó una oscilometría basal (Jaeger® software Lab Manager v5.7), donde se midieron y anotaron los valores correspondientes a las resistencias (R5, R10, R20), reactancias (X5, X10, X15), AX, Z5 y el Fres.

Se realizaron 3 maniobras comprobándose la coherencia de estas medidas, considerándose una medida aceptable aquella que mostró una coherencia a 5Hz (Co5) mayor igual a 0,7 y a 20Hz (Co20) mayor igual a 0,9; en niños preescolares se consideró normal Co5 menor a 0,7 y Co20 mayor igual a 0,9, además se tomó como criterio de reproductibilidad coeficiente de variación menor al 15% para impedancias y resistencias superiores a 5Hz entre cada medición.

Las maniobras oscilométricas fueron realizadas de manera previa a la espirometría, para evitar el posible efecto modulador de la maniobra de espiración forzada en el tono bronquial.

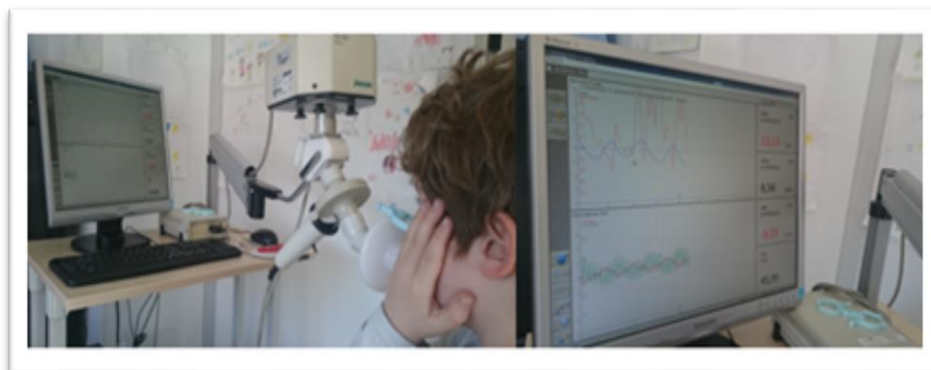


Figura 8. Paciente realizando una oscilometría en nuestro servicio

B. Espirometría basal

A cada paciente incluido se le realizó una espirometría basal (Jaeger® software Lab Manager v5.7), donde se midieron y anotaron los valores correspondientes a la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), así como también el cociente respiratorio (FEV1/FVC). Se realizaron 3 maniobras y se escogió el mejor valor. Se consideró el cociente FEV1/FVC mayor al 70% como normal. La unidad de medida para la CVF y el VEF1 fue en litros (L)(37).

La espirometría fue considerada aceptable cuando presentaba una curva libre de artefactos con un buen inicio y final y sin fugas de aire entre la boquilla y los labios. Llamamos inicio bueno a: curva V/T de ascenso brusco y un flujo espiratorio pico o flujo espiratorio forzado máximo (PEF o FEF máximo) en la curva F/V de menos de 120 milisegundos o antes de espirar el 15% de la FVC; un buen final a: curvas asintótica y no perpendicular ni brusca, presentando una meseta final en la que apenas se aprecie variación del volumen de aire espirado (flujo menor a 30ml/s); y curvas libres de artefactos: las curvas no deben presentar en ningún momento escalones que mostrarían presencia de tos, maniobra de Valsalva (cierre de glotis), obstrucción de la boquilla con la lengua, etc.

Para la realización de la prueba, el paciente debía haber suspendido los broncodilatadores 6 a 12 horas antes, y las teofilinas 12 horas o más antes de la prueba. Debía evitar comidas copiosas, tampoco debía haber ingerido bebidas con cafeína las 6 horas previas ni realizar ejercicio físico intenso 30 minutos antes.

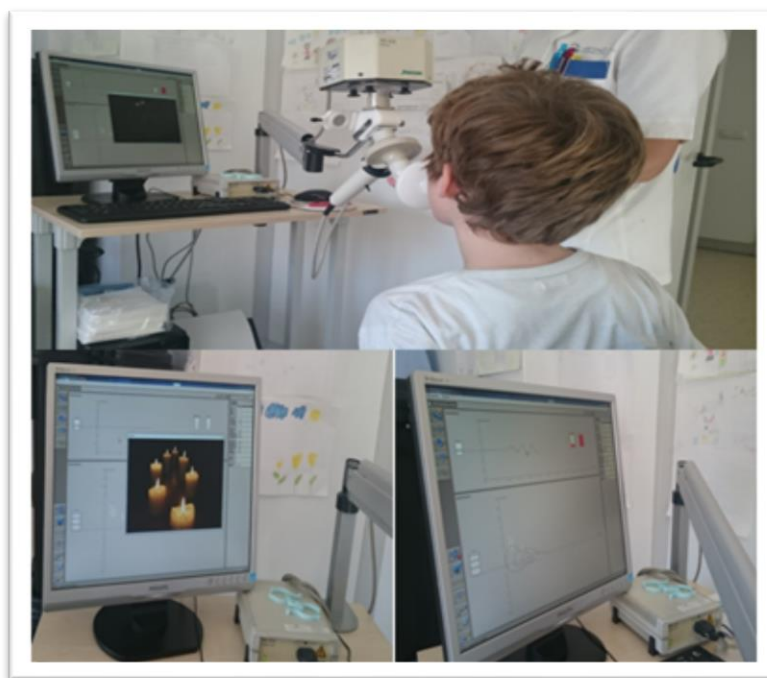


Figura 9. Paciente realizando un espirometría en nuestro servicio

C. Provocación bronquial con metacolina

Se realizó mediante el “método de volumen corriente”(98), utilizándose un nebulizador DeVilbiss de presión continua (DeVilbiss Co. Somerset, Pa, USA) a un flujo de 0,28 ml/min. Se utilizó hidrocloreto de metacolina (Provocholine®, Methapharm) partiendo de una concentración “madre” de 16mg/ml se realizaron

las distintas diluciones con suero salino 0.9% a la mitad de forma progresiva, obteniéndose concentraciones de 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 y 16 mg/dl.

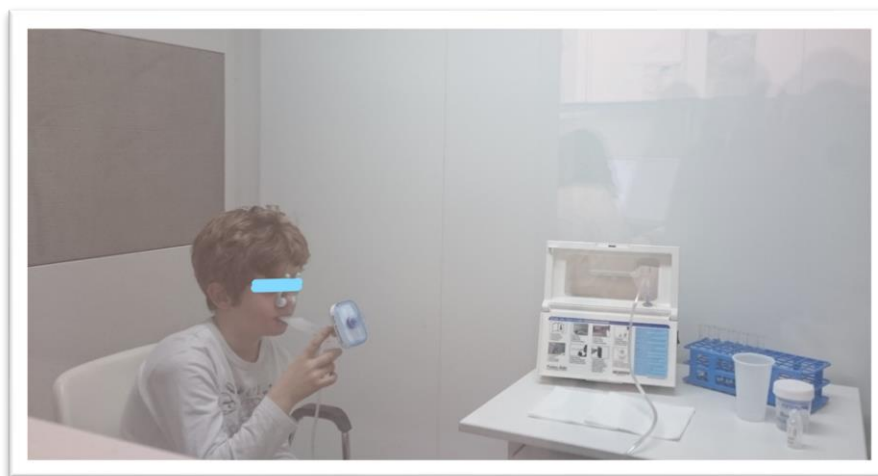


Figura 10. Paciente realizando provocación bronquial con metacolina en nuestro servicio

Antes de iniciar la prueba se confirmó que el paciente esté preparado adecuadamente, luego se consignaron los datos de paciente (edad, talla, peso, sexo e identificación) en el programa de espirometría/oscilometría.

Tras explicar al paciente el objetivo de la prueba, los pasos a seguir, los posibles efectos adversos y síntomas que pueden aparecer tras la inhalación de metacolina; se procedió a realizar una oscilometría y espirometría basal, se realizan tres maniobras repetibles y aceptables de las cuales se escoge el mejor valor y se registra en una hoja de Excel en la que podremos calcular las variaciones de FEV1 y de cada uno de los parámetros de oscilometría.

Luego se realiza una nebulización durante dos minutos a volumen corriente con suero salino fisiológico al 0.9%, con el paciente en posición sentada de manera cómoda y relajada; tras dos minutos de dicha nebulización se procedió a realizar una oscilometría y espirometría registrándose en la hoja Excel todos los parámetros de la primera y el FEV1 de la segunda. Si el FEV1 sufrió una caída mayor del 10% en relación al basal, se declina la posibilidad de realizar la metacolina y se procedió a administrar un agonista adrenérgico beta-2 (salbutamol o terbutalina de preferencia con cámara de inhalación) para revertir dicha caída, de igual modo se administraba dicha medicación en caso de que la prueba hubiera sido positiva, constatando dicha broncodilatación con una espirometría de control 15 minutos después de haber sido administrado.

En caso de poder continuar con la prueba, se seguía con la inhalación durante 2 minutos de las distintas diluciones (tabla 5), empezando por la de menor concentración (0.125mg/ml). Tras la inhalación de cada dilución, se realizaba una

oscilometría y espirometría a los 2 minutos, anotándose los valores de FEV1 y de los distintos parámetros de oscilometría.

Nº Pasos	Concentración de Metacolina
1	0 (suero salino fisiológico al 0.9%)
2	0.125 mg/ml
3	0.25 mg/ml
4	0.5 mg/ml
5	1 mg/ml
6	2 mg/ml
7	4 mg/ml
8	8 mg/ml
9	16 mg/ml

Tabla 5. Pasos y dosis del protocolo de metacolina

Cabe resaltar que la oscilometría siempre antecedió a la espirometría para evitar posibles efectos de la maniobra de espiración forzada en el tono bronquial.

Se consideró positiva la prueba una vez que, durante la misma, en cualquiera de las mediciones realizadas FEV1 disminuyera hasta un 20% con relación al valor de la medición del realizada tras la inhalación del diluyente utilizado (suero salino 0'9%).

De igual modo, se consideró positiva aquella prueba que, independientemente se alcanzara una disminución de hasta un 20% con relación al valor de la medición del FEV1 post- diluyente (suero salino 0'9%), el paciente presentara síntomas de tipo respiratorio (tos, dificultad respiratoria etc.) de tal intensidad que le impidiera continuar la realización de la prueba.

Una vez finalizada la prueba en cada paciente, se determinó la PC20, que es la concentración de provocación capaz de inducir una caída de al menos el 20% del FEV1 con respecto al valor del FEV1 tras la inhalación del diluyente (suero salino 0'9%).

$$\text{Fórmula: } PC20 = \frac{(20 - R1) (C2 - C1)}{(R2 - R1)} + C1$$

C2: concentración de dilución correspondiente a la caída del 20% o más del FEV1.

C1: concentración de dilución anterior a la caída del 20% o más del FEV1.

R2: % de caída del FEV1 en la C2 respecto al valor obtenido con el diluyente.

R1: % de caída del FEV1 en la C1 respecto al valor obtenido con el diluyente

Criterios de Hiperactividad bronquial según valores de la PC20(92):

- No Hiperreactividad: PC20 = >16 mg/ml.
- Indeterminado: PC20 = 8-16 mg/ml
- Hiperreactividad leve: PC20=2-8 mg/ml.
- Hiperreactividad moderada: PC20 = 0,25-2 mg/ml.
- Hiperreactividad severa: PC20 = < 0,25 mg/ml.

D. Provocación bronquial con manitol

Se realizó mediante inhalación de manitol en polvo seco comercializado como Osmohale®(125).

Tras confirmar que el paciente estaba preparado adecuadamente, se consignaron los datos del paciente (edad, talla, peso, sexo e identificación) en el programa de espirometría/oscilometría y se les explicó el objetivo de la prueba, los pasos a seguir, los posibles efectos adversos y síntomas que pueden aparecer tras la inhalación de manitol.

Se realizó una oscilometría y espirometría basal estableciendo la reproductibilidad y aceptabilidad de las pruebas registrándose el valor de FEV1 y de los diferentes parámetros de oscilometría en una hoja de Excel en la que podremos calcular las variaciones que se diesen durante el test.

Las capsulas del pack Osmohale® debían ser insertadas en el dispositivo de inhalación, éstas eran perforadas presionando con cuidado los botones laterales del dispositivo (sólo una vez ya que una segunda perforación podría fragmentar las capsulas).

Provisto de una pinza nasal al paciente se le pedía que exhale completamente el aire de los pulmones a continuación debía inclinar ligeramente la cabeza hacia atrás, y sostener el inhalador a 45 grados, llevarlo a la boca y ajustar los labios a la boquilla. Seguidamente se le indicaba al paciente que inspire rápida y profundamente para llenar los pulmones y luego contener la respiración durante cinco segundos, finalizando con una exhalación antes de retirar la pinza nasal. Si la inhalación era correcta se oía un sonido de “cascabel”, producida por el giro de la cápsula en el interior del dispositivo. Después de inhalar cada dosis, se verificó que la cápsula estaba vacía, si no se había dispensado toda la dosis de su interior se realizó una segunda inhalación con la misma cápsula.



Figura 11. Paciente realizando provocación bronquial con manitol

Tras cronometrar 60 segundos luego de la inhalación de la capsula se realizaba una oscilometría y espirometría para controlar la evolución del FEV1 del paciente.

Todo este procedimiento se repetía para cada una de las dosis de la tabla 5 desde el paso 1 hasta el 9 o hasta que se obtenga la respuesta positiva.

Nº Pasos	Dosis mg	Dosis acumulada mg	Capsulas por administración
1	0	0	1
2	5	5	1
3	10	15	1
4	20	35	1
5	40	75	1
6	80	155	2 x 40mg
7	160	315	4 x 40mg
8	160	475	4 x 40mg
9	160	635	4 x 40mg

Tabla 6. Pasos y dosis del protocolo de manitol

Se consideró positiva una disminución del 15% o mayor del FEV1 con respecto al valor basal o si presentó un descenso del 10% en el FEV1 entre dosis consecutivas. Si inhalaba la dosis máxima acumulada de 635 mg de manitol y no se evidenciaba dicho descenso, la prueba se consideró negativa. En caso de prueba positiva se administró al paciente dos pulsaciones de Beta2 de acción corta con cámara de inhalación y se evidenció su recuperación con una espirometría forzada a los 15 minutos de su administración.

Una vez finalizada la prueba en cada paciente, se determinó la PD15, que es la concentración de provocación capaz de inducir una caída de al menos el 15% del FEV1 con respecto al valor del FEV1 basal

$$\text{Fórmula: } PD15 = \frac{(15 - R1) (D2-D1)}{(R2 - R1)} + D1$$

D2: dosis acumulada correspondiente a la caída del 15% o más del FEV1.

D1: dosis acumulada anterior a la caída del 15% o más del FEV1.

R2: % de caída del FEV1 en la C2 respecto al valor obtenido con el diluyente.

R1: % de caída del FEV1 en la C1 respecto al valor obtenido con el

E. Prueba de hiperventilación voluntaria eucápnica con aire seco

Se confirmó la adecuada preparación del paciente, asegurándose que se había suspendido la medicación que puede afectar la prueba en los tiempos indicados según la hoja de preparación (anexo 2), así como que no hubiese realizado ejercicio intenso al menos 4 horas antes ya que esto puede inducir un periodo refractario(126).

Tras explicar el objetivo de la prueba, los pasos a seguir, los posibles efectos adversos y síntomas que pueden aparecer durante la prueba se realizó una oscilometría y espirometría basal estableciendo la reproductibilidad y aceptabilidad de las pruebas registrándose el valor de FEV1 y de los diferentes parámetros de oscilometría en una hoja de Excel.

Luego el niño realizó una hiperventilación voluntaria durante 6 minutos, utilizando un gas seco con 5% CO2, 21% O2 y resto de N2. La inhalación se realizó a través de una válvula unidireccional reductora de presión conectada a la botella de gas (sistema usado por buceadores) (104). Durante la hiperventilación se animaba al

niño para mantener una ventilación constante de modo que nos asegurábamos que inhalara un mínimo de 30 veces su FEV1.

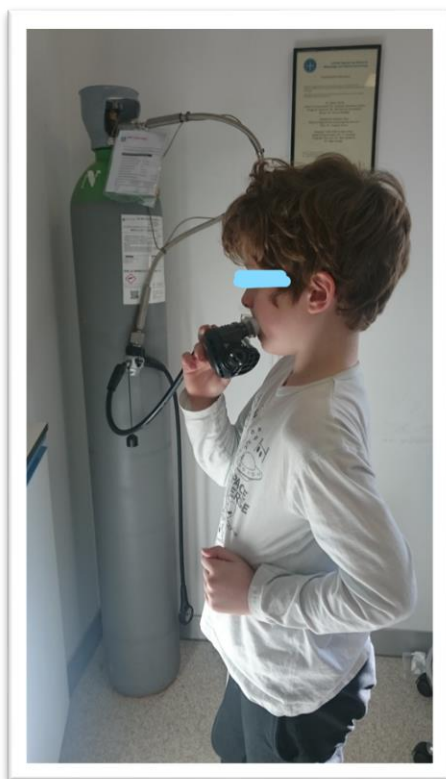


Figura 12. Paciente realizando la prueba de hiperventilación eucápnica voluntaria en nuestro servicio

Se realizó oscilometrías y espirometrías seriadas a los 5, 10, 15, 20 y 30 minutos después de la hiperventilación.

Se consideró una prueba positiva cuando la caída del FEV1 era igual o mayor al 10% del FEV1 basal

VIII. ANALISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos recogidos han sido tratados mediante el programa estadístico R versión 3.3.2 por la unidad de Epidemiología y Bioestadística del Hospital Fundación Jiménez Díaz.

Se realizaron descripciones de las variables. Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas fueron descritas mediante la

obtención de los estadísticos descriptivos habituales, media, desviación estándar, mediana, cuartiles y valores mínimo y máximo.

Se evaluaron las correlaciones entre los cambios en cada uno de los parámetros de oscilometría, y los cambios en FEV1. Para ello se calculó el coeficiente de correlación de Spearman. Se evaluó la capacidad de cada parámetro de oscilometría para detectar la obstrucción bronquial definida según el criterio basado en los valores de FEV1. Esto se hizo mediante el uso de curvas ROC, a partir de las cuales se determinaron, para cada parámetro, los posibles puntos de corte, así como la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos asociados. Para cada curva ROC se obtuvo además el área bajo la misma y su intervalo de confianza al 95%. De acuerdo con los puntos de corte obtenidos, se calcularon para cada paciente el número de pasos necesarios para detectar la obstrucción bronquial con cada parámetro. Se compararon las medias del número de pasos necesarios con cada parámetro con la media del número de pasos necesarios con FEV1. Estas comparaciones se realizaron con la prueba de la t de Student. Se obtuvieron los valores de PC20 y PD15 para FEV1 con metacolina y manitol respectivamente. Por otro lado se obtuvieron diferentes valores de PC y PD para el resto de parámetros (Anexo 7). Finalmente se estudió la correlación entre la PC20 y la PD15 de FEV1 y las PCs y PDs del resto de parámetros. Para el estudio de estas correlaciones se calculó el coeficiente de correlación de Spearman. Para cada prueba de provocación bronquial (metacolina, manitol e HVE) se realizó una agrupación de los pacientes en negativos y positivos según los valores de FEV1. Se estudiaron los cambios en cada uno de los dos grupos de pacientes para aquellos parámetros de oscilometría que mostraron una buena correlación en el análisis previo. Se evaluó la significación estadística del cambio dentro en el grupo de pacientes negativos y en el grupo de pacientes positivos. Para ello se usó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon. Se compararon los cambios en pacientes negativos con los cambios en pacientes positivos, mediante la prueba de Mann-Whitney. Además se compararon los cambios obtenidos para cada uno de los parámetros de oscilometría, mediante la prueba de Mann-Whitney.

Finalmente se realizó un análisis comparativo por grupos de edad, para la prueba de metacolina. Los pacientes se dividieron entre preescolares y niños mayores de 7 años. Se obtuvieron los coeficientes de correlación entre los parámetros de oscilometría y FEV1. Se realizó el análisis de la capacidad de detección de obstrucción bronquial mediante las curvas ROC. Se obtuvieron el número de pasos necesarios para detectar la obstrucción bronquial con cada parámetro.

RESULTADOS

I. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

Se excluyeron 5 pacientes en total: 2 por falta de colaboración durante la realización de las pruebas de provocación bronquial, 1 por negarse a realizar la prueba a pesar de haber firmado el consentimiento informado y finalmente, 2 por una caída mayor al 10% del FEV1 tras la administración de suero salino en relación a la medición basal.

Por tanto, el número total de niños sujetos de estudio fue 190, 105 varones (55%) y 85 mujeres (45%) con una media de edad de 10.0 ± 3.1 años. En la figura 13 podemos ver el número de pacientes por grupo etario. El grupo de controles negativos estuvo conformado por 34 niños y el de aquellos con sospecha de asma por 156 pacientes.

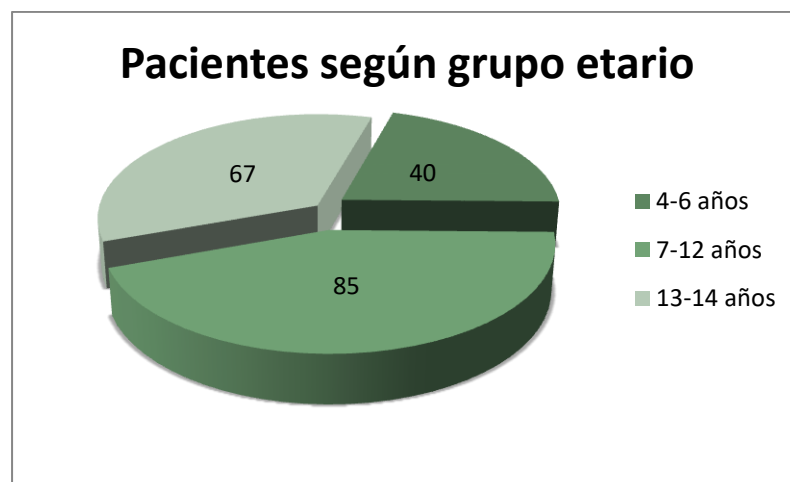


Figura 13. Distribución de pacientes según grupo etario

II. DESCRIPCIÓN DE LAS PRUEBAS DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL

A. Eficacia diagnóstica de las pruebas de provocación bronquial

Durante el desarrollo del estudio hubo pacientes que declinaron completar las pruebas, por lo que finalmente a 171 niños se les provocó con metacolina [132 (77,5%) positivos – 39 (22,5%) negativos], 98 con manitol [27 (27,5%) positivos – 71 (72,5%) negativos] y 35 HVE [13 (37,2%) positivos – 22 (62,8%) negativos]. En el grupo de metacolina estuvieron incluidos 30 controles, solo uno de ellos dio positivo a dicha prueba. En el grupo de manitol se incluyeron 21 y en el de HVE 8 controles, todos con resultado negativo a los test de provocación.

El 87.8% de los pacientes presentaron un test de broncodilatación negativo, de los cuales un 77.49% tuvieron una respuesta positiva a al menos uno de los test de provocación bronquial, en tanto que un 22.52% obtuvo un resultado negativo a todas las pruebas de provocación bronquial a las que fueron sometidos. En otras palabras, de los pacientes con metacolina, manitol e HVE positivo un 86.06%, 76.92% y 81.82% respectivamente tuvieron un test broncodilatador negativo.

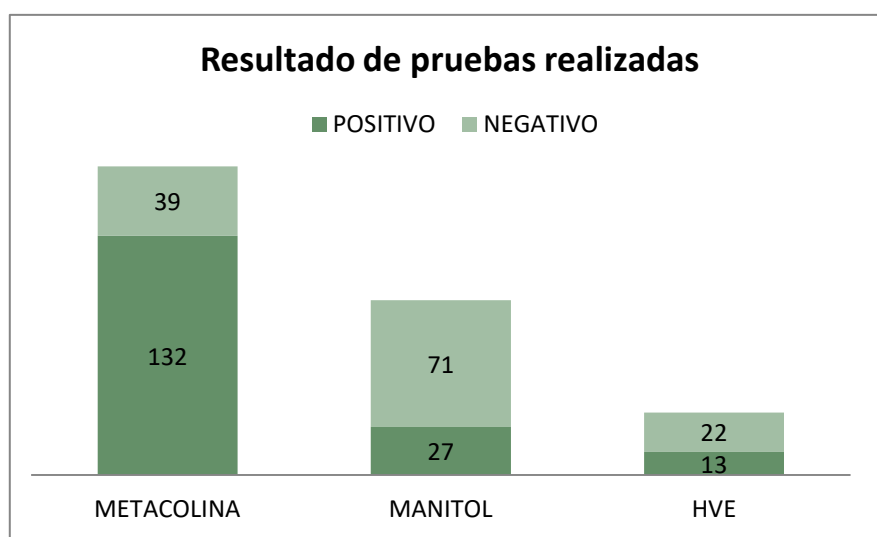


Figura 14. Distribución de pacientes según las pruebas de provocación bronquial realizada

De todos ellos, 16 fueron sometidos a las tres pruebas de provocación. De estos 16 pacientes, 7 (43,8%) fueron negativos y 3 (18,8%) positivos a las tres pruebas, en tanto que, 2 (12,5%) mostraron positividad solo a la metacolina y 4 (25%) pacientes a metacolina y alguna de las otras pruebas. (Figura 15).

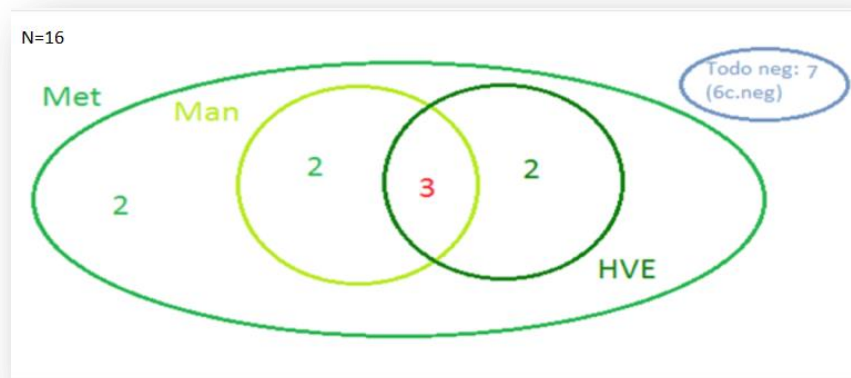


Figura 15. Distribución de resultado de pruebas de provocación bronquial en pacientes sometidos a las tres pruebas

(* Met: metacolina, Man: manitol, HVE: hiperventilación eucápnica voluntaria, C.neg: controles negativos).

Un total de 92 pacientes que fueron valorados por metacolina y manitol, 21 (22.8%) positivos y 24 (26.1%) negativos a ambas pruebas (Figura 16). De 26 pacientes que realizaron metacolina e HVE, 9 (34.6%) fueron positivos y 8 (30.8%) negativos a las dos pruebas (Figura 17). De 17 pacientes que completaron las pruebas de manitol e HVE hubo 3 (17,6%) positivos y 9 (52.9%) negativos a ambos test (Figura 18). El nivel de concordancia entre las distintas pruebas fue bajo o débil (índice Kappa <0.60)

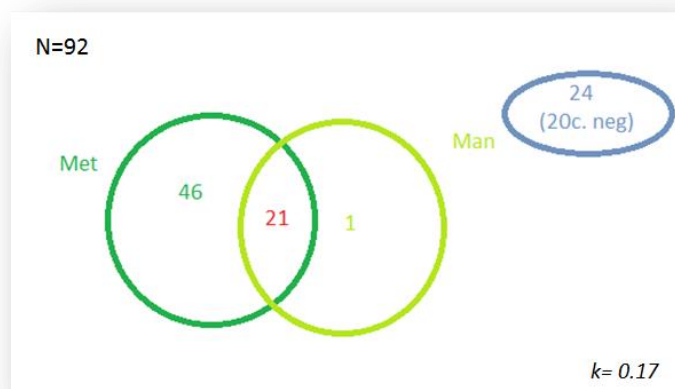


Figura 16. Distribución de pacientes con pruebas de metacolina y manitol

(· Met: metacolina, Man: manitol, C.neg: controles negativos)

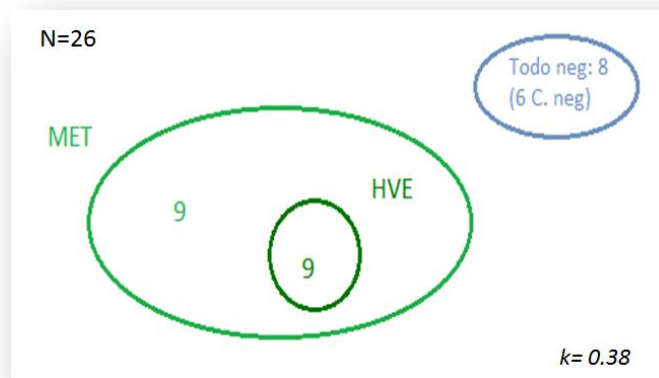


Figura 17. Distribución de pacientes con pruebas de metacolina e HVE
(-Met: metacolina, HVE: hiperventilación eucápnica voluntaria, C.neg: controles negativos)

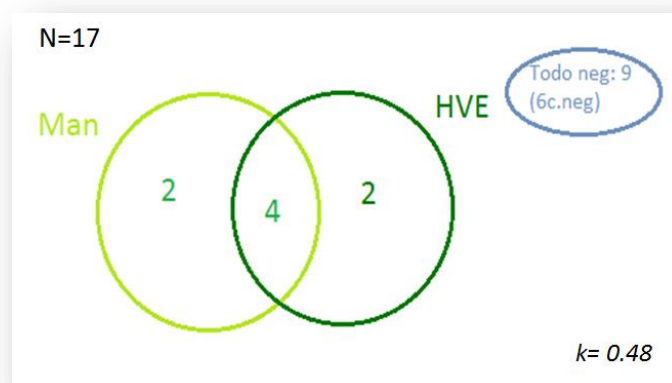


Figura 18. Distribución de pacientes con pruebas de manitol e HVE
(Man: manitol, HVE: hiperventilación eucápnica voluntaria, C.neg: controles negativos)

B. Variación de los parámetros de oscilometría durante las pruebas de provocación bronquial

Al igual que el porcentaje de variación del FEV1 en la espirometría la mediana del porcentaje de variación en los parámetros de oscilometría fue mayor en aquellos pacientes con una provocación bronquial positiva. El porcentaje de variación de las resistencias, reactancias y AX fue mayor que el observado en la espirometría.

Parámetros	N	Variación	Media	DS	Mediana	P25%	P75%
FEV	171	Caída	20.10	9.75	21.32	20.00	25.83
▪ positivos	132		24.72	5.06	23.28	20.47	26.76
▪ negativos	39		5.79	6.22	6.25	1.52	9.70
Z5	171	Aumento	45.65	38.27	41.19	19.37	69.27
▪ positivos	132		56.68	34.66	50.50	30.93	75.01
▪ negativos	39		11.80	27.65	4.97	-7.84	16.91
R5	171	Aumento	39.69	34.04	36.29	17.30	60.12
▪ positivos	132		49.25	30.72	43.05	26.79	66.18
▪ negativos	39		10.34	26.95	3.91	-9.29	17.30
R15	171	Aumento	12.33	19.00	9.26	-0.35	22.14
▪ positivos	132		14.45	18.15	12.49	1.59	23.96
▪ negativos	39		5.80	20.24	2.84	-6.42	16.36
R20	171	Aumento	10.34	19.86	7.53	-1.71	20.70
▪ positivos	132		12.23	19.92	8.88	0.82	23.65
▪ negativos	39		4.55	18.74	3.23	-4.88	14.72
X5	171	Caída	103.24	100.90	82.69	36.12	142.86
▪ positivos	132		127.88	101.46	105.71	59.12	168.19
▪ negativos	39		27.59	47.91	4.90	-1.50	43.62
X10	171	Caída	235.82	840.66	106.09	46.71	217.65
▪ positivos	132		313.85	943.90	140.21	88.24	261.28
▪ negativos	39		-3.73	266.51	6.63	-16.48	44.16
X15	171	Caída	236.35	108.46	95.88	25.57	218.75
▪ positivos	132		205.80	615.61	141.70	71.86	247.63
▪ negativos	39		30.11	167.73	-10.14	-27.86	33.64
AX	171	Aumento	235.88	352.07	126.98	55.05	274.96
▪ positivos	132		282.21	369.06	168.65	94.35	313.38
▪ negativos	39		93.68	247.5	14.03	-10.38	73.94
FRES	171	Aumento	45.80	151.85	18.59	7.80	47.92
▪ positivos	132		42.06	48.82	23.02	11.57	52.18
▪ negativos	39		57.26	96.49	3.08	-4.57	15.38

Tabla 7. Variación del FEV y los parámetros de oscilometría en los pacientes con prueba de metacolina. (Los valores con signo negativo indican un cambio contrario al que se especifica en la casilla de variación: caída/aumento)

Parámetros	N	Variación	Media	DS	Mediana	P25%	P75%
FEV	98	Caída	8.38	7.89	7.39	2.37	15.52
▪ positivos	27		18.80	3.65	17.95	16.01	20.24
▪ negativos	71		4.42	4.86	4.47	1.24	7.85
Z5	98	Aumento	11.78	19.58	9.95	-2.46	24.02
▪ positivos	27		19.57	25.44	21.00	0.00	35.26
▪ negativos	71		8.77	16.02	8.38	-3.15	17.71
R5	98	Aumento	10.92	19.13	8.19	-2.59	21.67
▪ positivos	27		19.64	24.22	18.75	2.36	38.48
▪ negativos	71		7.60	15.77	7.30	-3.18	9.25
R15	98	Aumento	4.16	16.341	0.39	-4.56	13.60
▪ positivos	27		6.29	8.00	6.15	-3.80	18.18
▪ negativos	71		3.35	15.72	-0.66	-4.56	9.83
R20	98	Aumento	4.33	17.99	2.14	-5.61	13.25
▪ positivos	27		7.35	19.34	5.72	-4.36	18.92
▪ negativos	71		3.18	17.45	0.00	-5.83	11.54
X5	98	Caída	24.43	38.62	18.92	-3.08	47.37
▪ positivos	27		35.41	44.49	24.09	9.12	65.14
▪ negativos	71		20.26	35.66	13.64	-4.63	38.89
X10	98	Caída	37.54	98.25	28.15	-9.86	81.65
▪ positivos	27		61.58	71.29	68.38	6.70	91.13
▪ negativos	71		28.40	105.75	13.33	-13.59	75.34
X15	98	Caída	1.50	251.21	16.50	-25.81	89.66
▪ positivos	27		18.02	332.19	58.04	-5.78	105.33
▪ negativos	71		-4.78	215.21	0.00	-28.89	70.21
AX	98	Aumento	52.86	77.18	37.25	2.40	83.33
▪ positivos	27		70.17	77.98	72.34	22.19	110.47
▪ negativos	71		46.27	76.40	30.06	-2.78	76.63
FRES	98	Aumento	6.96	21.58	4.10	-4.40	15.36
▪ positivos	27		5.63	25.62	8.55	-1.52	19.12
▪ negativos	71		7.47	19.99	3.00	-4.57	13.39

Tabla 8. Variación del FEV y los parámetros de oscilometría en los pacientes con prueba de manitol. (Los valores con signo negativo indican un cambio contrario al que se especifica en la casilla de variación: caída/aumento)

Parámetros		N	Variación	Media	DS	Mediana	P25%	P75%
FEV		35	Caída	4.67	8.67	3.38	-0.76	10.26
	▪ Positivos	13		13.68	5.58	11.37	10.22	15.95
	▪ negativos	22		0.66	4.88	-0.15	-3.16	3.14
Z5		35	Aumento	12.25	26.36	4.50	-2.88	20.98
	▪ positivos	13		34.77	30.27	28.09	18.81	53.09
	▪ negativos	22		-1.05	10.11	2.04	-10.60	4.50
R5		35	Aumento	10.38	22.23	3.72	-4.88	22.86
	▪ positivos	13		30.31	23.01	28.21	20.74	46.95
	▪ negativos	22		-1.40	10.33	1.69	-11.32	3.72
R15		35	Aumento	6.21	12.32	6.02	-4.00	14.21
	▪ positivos	13		14.53	12.17	18.31	7.80	27.23
	▪ negativos	22		1.28	9.65	4.38	-5.41	7.66
R20		35	Aumento	6.90	14.00	8.41	-1.76	15.48
	▪ positivos	13		15.04	14.09	15.49	5.59	22.29
	▪ negativos	22		2.09	11.77	3.14	-6.83	-6.83
X5		35	Caída	21.34	55.87	8.21	-10.04	26.67
	▪ positivos	13		61.97	72.99	41.22	13.21	105.07
	▪ negativos	22		-2.66	19.57	1.99	-18.72	10.40
X10		35	Caída	25.66	138.83	4.55	-22.86	54.93
	▪ positivos	13		71.73	196.17	63.85	39.06	113.33
	▪ negativos	22		-1.57	84.42	-14.65	-45.16	9.64
X15		35	Caída	7.58	211.39	-14.81	-45.10	98.85
	▪ positivos	13		31.71	332.76	74.78	-36.86	160.16
	▪ negativos	22		-6.69	92.18	-26.04	-26.04	29.79
AX		35	Aumento	45.87	113.73	3.69	-18.92	63.91
	▪ positivos	13		139.17	140.56	90.04	58.47	160.65
	▪ negativos	22		-9.26	32.84	-10.32	-31.55	3.69
FRES		35	Aumento	4.82	21.82	1.28	-8.62	12.35
	▪ positivos	13		20.44	25.08	15.94	8.47	30.70
	▪ negativos	22		-4.41	13.08	-1.97	-13.15	2.71

Tabla 9. Variación del FEV y los parámetros de oscilometría en pacientes con prueba de Hiperventilación eucápnica voluntaria. (Los valores con signo negativo indican un cambio contrario al que se especifica en la casilla de variación: caída/aumento)

III. RELACIÓN ENTRE LA CAÍDA DE FEV1 Y LOS DISTINTOS PARÁMETROS DE LA OSCILOMETRÍA DE IMPULSOS

A. Variación de los parámetros de oscilometría y del FEV1 en la espirometría

Pudimos ver que los distintos agentes broncoconstrictores (metacolina, manitol y aire seco) no inducen el mismo porcentaje de variación medido por espirometría que por oscilometría.

Así vimos que en la metacolina para un determinado rango de caída del FEV1 en la espirometría la mediana de variación de los parámetros oscilométricos fue mayor, excepto para las resistencia a altas frecuencias (R15 y R20) y el Fres (tabla10). Dicha variación en los parámetros oscilométricos también se observó en el análisis ajustado por edad, aunque las medianas de variación eran menores en los niños preescolares que en los mayores de 7 años (tabla11).

Parámetro	Rango FEV1	N	Mediana	P25%	P75%	Mín.	Máx.
Z5	(0,5]	204	5.4	-2.0	14.9	-23.6	71.9
	(5,10]	154	9.7	-1.8	25.0	-42.4	99.8
	(10,15]	123	24.7	8.6	38.6	-21.1	130.0
	(15,20]	57	35.2	18.3	61.7	-11.3	169.3
	(20,25]	73	43.6	30.6	65.5	-14.8	151.0
	(25,30]	32	49.4	37.2	74.2	-0.5	139.9
	>30	17	65.3	45.6	94.7	16.9	191.9
R5	(0,5]	204	4.5	-2.7	14.5	-25.3	67.3
	(5,10]	154	8.4	-4.5	23.2	-43.8	88.1
	(10,15]	123	20.1	7.8	37.4	-17.7	112.8
	(15,20]	57	30.0	14.8	56.1	-14.1	125.9
	(20,25]	73	41.0	25.8	57.8	0.7	132.1
	(25,30]	32	43.6	30.1	68.3	7.1	127.5
	>30	17	57.4	36.0	83.8	1.0	148.5
R15	(0,5]	204	3.1	-3.8	10.0	-33.2	59.2
	(5,10]	154	3.6	-6.3	12.8	-60.9	71.3
	(10,15]	123	6.6	0.1	18.4	-27.5	70.6
	(15,20]	57	13.4	4.4	22.1	-33.8	63.8
	(20,25]	73	9.2	-0.4	20.9	-28.4	76.7
	(25,30]	32	17.6	7.9	26.2	-7.7	49.1
	>30	17	10.1	2.0	38.3	-4.8	52.0
R20	(0,5]	204	1.8	-4.5	8.6	-32.8	66.3
	(5,10]	154	3.4	-6.3	13.0	-70.8	72.0
	(10,15]	123	6.8	0.8	16.7	-27.4	79.6
	(15,20]	57	10.4	1.8	21.0	-41.0	70.0
	(20,25]	73	7.0	-1.7	19.4	-69.0	75.3
	(25,30]	32	18.5	6.5	25.9	-12.9	54.5
	>30	17	14.2	1.6	27.5	-5.7	50.4
X5	(0,5]	204	11.3	-2.0	29.4	-107.7	163.5
	(5,10]	154	24.8	4.0	54.3	-208.2	219.4

X10	(10,15]	123	40.4	12.0	85.5	-251.7	321.6
	(15,20]	57	72.9	40.5	107.0	-20.3	556.7
	(20,25]	73	93.2	56.2	159.2	11.4	424.7
	(25,30]	32	103.4	71.0	188.1	-2.4	591.7
	>30	17	125.6	91.2	167.9	10.0	611.7
	(0,5]	204	16.7	-7.1	45.5	-1166.7	1450.0
	(5,10]	154	34.4	1.8	109.1	-872.7	466.7
	(10,15]	123	60.6	25.1	110.3	-1536.4	5380.0
	(15,20]	57	125.3	51.5	253.9	-1272.7	1400.0
	(20,25]	73	130.9	84.7	198.7	-394.1	7320.0
X15	(25,30]	32	160.0	83.4	267.2	-1666.7	7600.0
	>30	17	197.9	92.3	640.9	27.5	1191.3
	(0,5]	204	13.8	-21.0	62.2	-735.0	2000.0
	(5,10]	154	23.9	-15.1	124.0	-700.0	9200.0
	(10,15]	123	47.3	3.2	104.4	-3450.0	5000.0
	(15,20]	57	89.1	28.8	285.1	-1735.0	1346.2
	(20,25]	73	141.7	76.8	242.6	-3483.3	6833.3
	(25,30]	32	157.0	58.8	254.0	-1575.0	823.1
	>30	17	110.3	29.1	247.0	-1915.0	2130.0
	(0,5]	204	20.6	-2.9	48.8	-100.0	353.2
AX	(5,10]	154	39.6	6.2	103.9	-60.9	608.6
	(10,15]	123	75.4	40.8	126.0	-33.0	1907.3
	(15,20]	57	165.3	61.6	289.0	-13.2	1058.0
	(20,25]	73	147.8	94.2	215.3	-100.0	2569.3
	(25,30]	32	222.6	93.4	324.1	13.2	1498.0
	>30	17	221.4	100.1	761.3	37.5	1527.1
	(0,5]	204	5.5	-2.2	14.6	-100.0	921.0
FRES	(5,10]	154	8.4	-2.4	22.1	-26.8	1508.8
	(10,15]	123	14.0	6.3	26.4	-50.5	1947.3
	(15,20]	57	19.2	6.8	54.5	-15.6	1789.2
	(20,25]	73	20.7	9.2	41.9	-35.3	204.2
	(25,30]	32	34.4	13.0	55.9	0.8	194.2
	>30	17	50.9	15.0	110.2	-17.8	229.2

Tabla 10. Porcentaje de variación en los parámetros de oscilometría agrupada por rangos de variación de FEV1 en la espirometría en los pacientes del grupo de metacolina

		Todos		<7 años		>7 años	
Parámetro	Rango FEV1	N	Mediana	N	Mediana	N	Mediana
Z5	(0,5]	204	5.4	26	-0.1	178	5.5
	(5,10]	154	9.7	32	-3.1	122	10.6
	(10,15]	123	24.7	31	26	92	24.6
	(15,20]	57	35.2	13	28.3	44	37.6
	(20,25]	73	43.6	21	40.5	52	50.8
	(25,30]	32	49.4	9	61.5	23	48.3
	>30	17	65.3	5	51.4	12	77.5
R5	(0,5]	204	4.5	26	-1.1	178	5.4
	(5,10]	154	8.4	32	-5.2	122	9.4
	(10,15]	123	20.1	31	21.9	92	17.9
	(15,20]	57	30.0	13	25.5	44	33.4

	(20,25]	73	41.0	21	37.2	52	41.2
	(25,30]	32	43.6	9	55.8	23	40.9
	>30	17	57.4	5	36.3	12	68.5
R15	(0,5]	204	3.1	26	-4.2	178	3.9
	(5,10]	154	3.6	32	1.5	122	4.2
	(10,15]	123	6.6	31	9.8	92	5.9
	(15,20]	57	13.4	13	10.3	44	14.8
	(20,25]	73	9.2	21	3.9	52	11.5
	(25,30]	32	17.6	9	13.9	23	18.3
	(0,5]	204	1.8	26	-1.6	178	3
	(5,10]	154	3.4	32	2.7	122	3.7
	(10,15]	123	6.8	31	12.3	92	5.6
	(15,20]	57	10.4	13	5.3	44	10.8
R20	(20,25]	73	7.0	21	2.9	52	7.5
	(25,30]	32	18.5	9	14.3	23	19.4
	>30	17	14.2	5	4.6	12	18.5
X5	(0,5]	204	11.3	26	11.1	178	11.3
	(5,10]	154	24.8	32	11.2	122	26.4
	(10,15]	123	40.4	31	23.3	92	43.6
	(15,20]	57	72.9	13	64.5	44	74
	(20,25]	73	93.2	21	56.2	52	111
	(25,30]	32	103.4	9	130.6	23	97.5
	>30	17	125.6	5	124.7	12	149.5
X10	(0,5]	204	16.7	26	4	178	18.3
	(5,10]	154	34.4	32	-2.3	122	42.2
	(10,15]	123	60.6	31	38.3	92	72.3
	(15,20]	57	125.3	13	86.3	44	181.9
	(20,25]	73	130.9	21	80.4	52	144.1
	(25,30]	32	160.0	9	95.2	23	220.5
	>30	17	197.9	5	89	12	377.5
X15	(0,5]	204	13.8	26	8.1	178	14.3
	(5,10]	154	23.9	32	2.3	122	35.3
	(10,15]	123	47.3	31	51.8	92	45.6
	(15,20]	57	89.1	13	73.9	44	124.9
	(20,25]	73	141.7	21	95.9	52	149.6
	(25,30]	32	157.0	9	84.3	23	176.3
	>30	17	110.3	5	46.6	12	163.1
AX	(0,5]	204	20.6	26	6.8	178	21.8
	(5,10]	154	39.6	32	6.3	122	44.9
	(10,15]	123	75.4	31	52	92	86.3
	(15,20]	57	165.3	13	85.6	44	206.8
	(20,25]	73	147.8	21	94.5	52	169.5
	(25,30]	32	222.6	9	107.8	23	288.9
	>30	17	221.4	5	74.3	12	459.4
FRES	(0,5]	204	5.5	26	3.6	178	6.2
	(5,10]	154	8.4	32	1.7	122	9.1
	(10,15]	123	14.0	31	10.5	92	15.2
	(15,20]	57	19.2	13	8.6	44	32.5
	(20,25]	73	20.7	21	9.9	52	23
	(25,30]	32	34.4	9	19.2	23	42
	>30	17	50.9	5	19.1	12	61.1

Tabla 11. Porcentaje de variación en los parámetros de oscilometría agrupada por rangos de variación de FEV1 en la espirometría en los pacientes del grupo de metacolina ajustado por edad

En el manitol las variaciones en Z5 y R5 son semejantes a las observadas en el FEV1, en tanto que las reactancias (X5, X10, X20) y AX tienen una mediana de variación mayor a la del FEV1, lo contrario a las resistencias de alta frecuencia (R1, R20) que solo varían en un pequeño porcentaje (tabla 12).

Parámetro	Rango FEV1	N	Mediana	P25%	P75%	Mín.	Máx.
Z5	(0,5]	241	4.7	-14.9	29.4	-23.8	60.5
	(5,10]	179	5.0	-18.3	33.1	-42.4	46.6
	(10,15]	72	14.2	-12.2	41.7	-19.6	58.5
	(15,20]	20	20.9	-20.8	38.7	-22.0	63.7
	>20	8	15.1	-9.1	70.3	-10.9	78.4
R5	(0,5]	241	4.4	-16.7	29.3	-23.5	54.8
	(5,10]	179	4.9	-18.3	34.6	-43.8	50.3
	(10,15]	72	14.2	-10.7	41.9	-20.4	54.2
	(15,20]	20	17.2	-11.3	41.6	-22.1	64.0
	>20	8	26.1	-9.2	65.4	-9.8	74.7
R15	(0,5]	241	0.0	-21.8	28.2	-40.4	62.2
	(5,10]	179	1.8	-15.0	29.3	-30.3	71.6
	(10,15]	72	12.0	-19.2	39.5	-31.7	52.4
	(15,20]	20	4.8	-18.1	25.1	-20.7	42.5
	>20	8	4.9	-22.8	39.3	-23.7	46.6
R20	(0,5]	241	-0.8	-24.4	31.0	-42.1	68.3
	(5,10]	179	0.2	-19.3	37.9	-111.6	59.2
	(10,15]	72	11.3	-25.7	44.1	-33.7	62.0
	(15,20]	20	4.5	-17.4	32.5	-20.3	41.1
	>20	8	8.4	-27.0	43.8	-28.4	57.2
X5	(0,5]	241	10.9	-22.9	75.4	-76.2	126.8
	(5,10]	179	9.5	-41.1	58.0	-114.5	101.1
	(10,15]	72	16.4	-38.8	77.1	-259.1	113.6
	(15,20]	20	30.2	-15.3	90.9	-18.1	102.5
	>20	8	20.9	-43.3	129.6	-53.1	145.6
X10	(0,5]	241	8.6	-55.7	153.3	-650.0	343.8
	(5,10]	179	13.3	-36.7	105.7	-276.0	474.2
	(10,15]	72	40.6	-55.8	172.1	-378.4	250.0
	(15,20]	20	66.9	-29.1	129.7	-62.3	205.3
	>20	8	75.0	-41.7	202.7	-56.9	206.0
X15	(0,5]	241	6.6	-283.3	-167.6	1000.0	666.7
	(5,10]	179	2.3	-179.4	-150.2	1100.0	293.3
	(10,15]	72	20.1	-431.5	-399.5	2200.0	793.3
	(15,20]	20	49.6	-179.2	-191.6	1525.0	247.1
	>20	8	93.2	-49.6	429.1	-73.2	558.6
AX	(0,5]	241	12.4	-31.0	138.9	-71.9	280.5
	(5,10]	179	17.4	-29.5	114.5	-100.0	402.4
	(10,15]	72	47.1	-16.6	208.9	-34.3	284.0
	(15,20]	20	68.0	-18.3	132.0	-23.6	146.8

	>20	8	59.0	-42.3	280.9	-63.8	337.1
FRES	(0,5]	241	1.9	-16.0	41.4	-37.9	81.1
	(5,10]	178	2.0	-15.7	44.0	-100.0	70.7
	(10,15]	72	10.6	-14.6	49.2	-100.0	70.7
	(15,20]	20	7.6	-13.7	22.8	-100.0	26.9
	>20	8	8.4	-14.0	44.2	-16.5	53.0

Tabla 12. Porcentaje de variación en los parámetros de oscilometría agrupada por rangos de variación de FEV1 en la espirometría en los pacientes del grupo de manitol

En el grupo de HVE (tabla 13) se observa una variación menor en las resistencias de alta frecuencia y el Fres, en tanto que para los otros parámetros es mayor en comparación a la variación del FEV1, aunque en el caso de Z5, R5 y X5 este predominio de variación es menor al observado en X10, X15 y AX.

Parámetro	Rango FEV	N	Mediana	P25%	P75%	Mín.	Máx.
Z5	(0,5]	58	2.6	-13.5	18.8	-17.3	24.1
	(5,10]	31	6.9	-11.8	36.1	-14.5	84.0
	(10,15]	10	19.9	-5.5	55.5	-10.6	75.5
	>15	5	56.5	53.3	96.8	53.1	102.1
R5	(0,5]	58	2.8	-13.0	18.3	-20.1	27.1
	(5,10]	31	10.9	-10.9	31.4	-14.2	84.0
	(10,15]	10	21.8	-6.9	46.9	-12.2	60.4
	>15	5	51.6	47.2	68.3	47.0	68.9
R15	(0,5]	58	4.3	-14.2	15.6	-24.6	23.9
	(5,10]	31	6.7	-12.1	28.3	-14.5	51.7
	(10,15]	10	7.6	-6.5	24.3	-7.5	26.3
	>15	5	22.6	13.8	23.4	12.7	23.4
R20	(0,5]	58	4.7	-15.6	18.7	-25.1	27.0
	(5,10]	31	3.7	-13.8	31.1	-21.9	46.5
	(10,15]	10	5.0	-6.8	24.1	-7.4	27.7
	>15	5	23.0	13.0	38.8	12.4	42.6
X5	(0,5]	58	1.7	-33.7	32.3	-41.5	62.5
	(5,10]	31	12.2	-28.9	58.6	-33.0	121.2
	(10,15]	10	21.0	-6.8	127.1	-10.0	190.7
	>15	5	132.3	87.6	217.0	83.1	232.0
X10	(0,5]	58	-0.8	-61.6	86.9	-103.2	272.7
	(5,10]	31	27.7	-34.6	168.9	-60.0	600.0
	(10,15]	10	70.6	6.5	293.9	-19.7	441.7
	>15	5	119.7	-433.3	410.2	-439.4	439.6
X15	(0,5]	58	6.8	-154.5	461.0	-9138.5	563.6
	(5,10]	31	4.6	-303.3	234.3	-470.0	289.7
	(10,15]	10	59.9	-301.0	444.1	-490.0	690.5

AX	>15	5	160.2	-660.0	607.0	-675.0	704.8
	(0,5]	58	-0.7	-39.4	64.8	-52.9	93.3
	(5,10]	31	34.4	-40.1	150.0	-44.2	322.4
	(10,15]	10	62.4	6.0	319.4	-18.9	481.0
FRES	>15	5	275.3	173.1	460.5	160.7	503.1
	(0,5]	58	-2.5	-24.7	14.7	-32.2	70.2
	(5,10]	31	5.8	-22.1	47.9	-28.8	75.3
	(10,15]	10	8.5	-12.0	38.0	-14.8	49.0
	>15	5	31.2	18.0	71.0	15.9	73.2

Tabla 13. Porcentaje de variación en los parámetros de oscilometría agrupada por rangos de variación de FEV1 en la espirometría en los pacientes del grupo de HVE

B. Correlación entre la variación de los parámetros de oscilometría y la caída del FEV1 en la espirometría

Para la metacolina se encontró una correlación buena de la caída de FEV1 y la variación de Z5, R5, X5, X10 y AX con un coeficiente de Spearman mayor a 0.60 (0.61-0.66). En el grupo del manitol la correlación fue baja con todos los parámetros oscilométricos observándose un coeficiente menor de 0.4 (0.14-0.30). Y en la HVE se observó una correlación buena de la caída de FEV1 con X5, AX y Fres y muy buena con Z5 y R5 (Coef. Spearman ≥ 0.7) (Tabla 14).

	METACOLINA			MANITOL			HVE	
Parámetro Oscilometría	Coef. Spearman (ρ)	Valor p		Coef. Spearman (ρ)	Valor p		Coef. Spearman (ρ)	Valor p
Z5	0.64	<0.001		0.27	<0.001		0.82	<0.001
R5	0.62	<0.001		0.28	<0.001		0.81	<0.001
R15	0.36	<0.001		0.19	<0.001		0.48	0.001
R20	0.31	<0.001		0.15	<0.001		0.50	0.001
X5	0.62	<0.001		0.28	<0.001		0.71	0.001
X10	0.61	<0.001		0.27	<0.001		0.32	<0.001
X15	0.45	<0.001		0.14	<0.001		0.15	0.035
AX	0.66	<0.001		0.30	<0.001		0.74	<0.001
Fres	0.53	<0.001		0.16	<0.001		0.70	<0.001

Tabla 14. Correlación entre la caída de FEV1 y la variación de los parámetros de oscilometría (la correlación se considera: mínima si ρ va entre 0 y 0,2, entre 0,2 y 0,4 baja; entre 0,4 y 0,6 moderada; entre 0,6 y 0,8 buena; entre 0,8 y 1 muy buena)

En el análisis ajustado para la edad del grupo de pacientes sometidos a metacolina (tabla 15), separando el grupo de preescolares (<7 años) y de escolares-adolescentes, se encontró que el coeficiente de correlación era menor en el grupo de preescolares, aunque dicha diferencia no era significativa para todos los parámetros, excepto para Z5, X10, X15 y Fres. Al igual que en el análisis sin ajustar por edad, encontramos que los parámetros de la oscilometría que mejor se correlacionaban con la caída del FEV1 fueron Z5, R5, X5, X10 y AX para ambos grupos de edad.

Parámetro oscilometría	<7 años	>7 años	p
Z5	0.560	0.650	0.043
R5	0.570	0.620	0.112
R15	0.280	0.340	0.096
R20	0.290	0.280	0.905
X5	0.580	0.620	0.404
X10	0.550	0.610	0.034
X15	0.580	0.380	<0.001
AX	0.580	0.660	0.904
Fres	0.500	0.500	<0.001

Tabla 15. Correlación entre la caída de FEV1 y la variación de los parámetros de oscilometría ajustada por edad (la correlación se considera: mínima si **p** va entre 0 y 0,2, entre 0,2 y 0,4 baja; entre 0,4 y 0,6 moderada; entre 0,6 y 0,8 buena; entre 0,8 y 1 muy buena)

C. Capacidad de cada parámetro de oscilometría para detectar la obstrucción bronquial basada en los valores de FEV1.

Para valorar la capacidad discriminativa de los distintos parámetros de la oscilometría (es decir determinar su habilidad para distinguir pacientes con hiperreactividad bronquial *versus* sanos) estimamos el área bajo la curva ROC (AUC, *area under the curve*). Los valores de las AUC y las curvas ROC de cada parámetro de oscilometría y grupo los podemos ver en las tabla 16 y 17 y en las figuras 19 y 20.

Para el grupo de metacolina pudimos ver que los parámetros con mayor capacidad discriminativa eran: Z5, R5, X5, X10 y AX, con una AUC mayor a 0.8 (0.85-0.89). En el análisis ajustado por edad vimos que estos mismos parámetros además de X15 son los que tienen mejor capacidad discriminativa respecto a los otros parámetros de la oscilometría. El AUC fue mayor en la mayoría de los parámetros oscilométricos para ambos grupos de edad sobre todo en los mayores de 7 años en comparación al grupo total. Las diferencias observadas por grupos de edad fueron solo significativas para Z5, R15, R20 y X10.

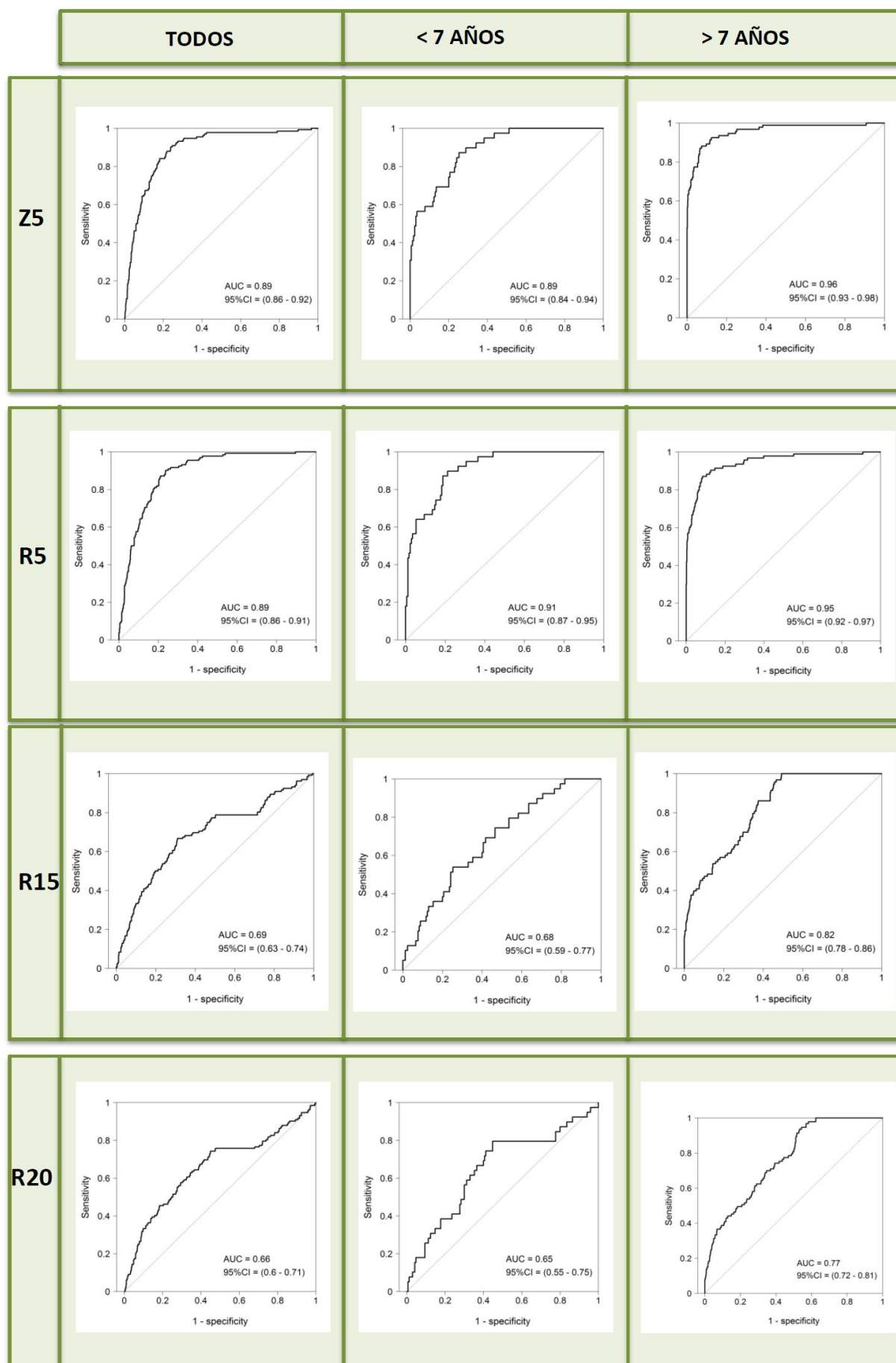
Parámetros Oscilometría	Metacolina AUC (95%CI)			
	Todos	< 7 años	>7 años	p
ZS	0.89 (0.86-0.92)	0.89 (0.84-0.94)	0.96 (0.93-0.98)	0.02
R5	0.89 (0.86-0.91)	0.91 (0.87-0.95)	0.95 (0.92-0.97)	0.20
R15	0.69 (0.63-0.74)	0.68 (0.59-0.77)	0.82 (0.78-0.86)	0.01
R20	0.66 (0.6-0.71)	0.65 (0.55-0.75)	0.77 (0.72-0.81)	0.04
X5	0.88 (0.85-0.91)	0.92 (0.88-0.96)	0.94 (0.91-0.97)	0.21
X10	0.85 (0.81-0.88)	0.90 (0.85-0.95)	0.97 (0.95-0.99)	0.04
X15	0.78 (0.74-0.83)	0.91 (0.87-0.95)	0.95 (0.93-0.97)	0.12
AX	0.86 (0.83-0.89)	0.85 (0.79-0.92)	0.91 (0.89-0.93)	0.10
Fres	0.78 (0.74-0.82)	0.82 (0.74-0.89)	0.83 (0.79-0.88)	0.68

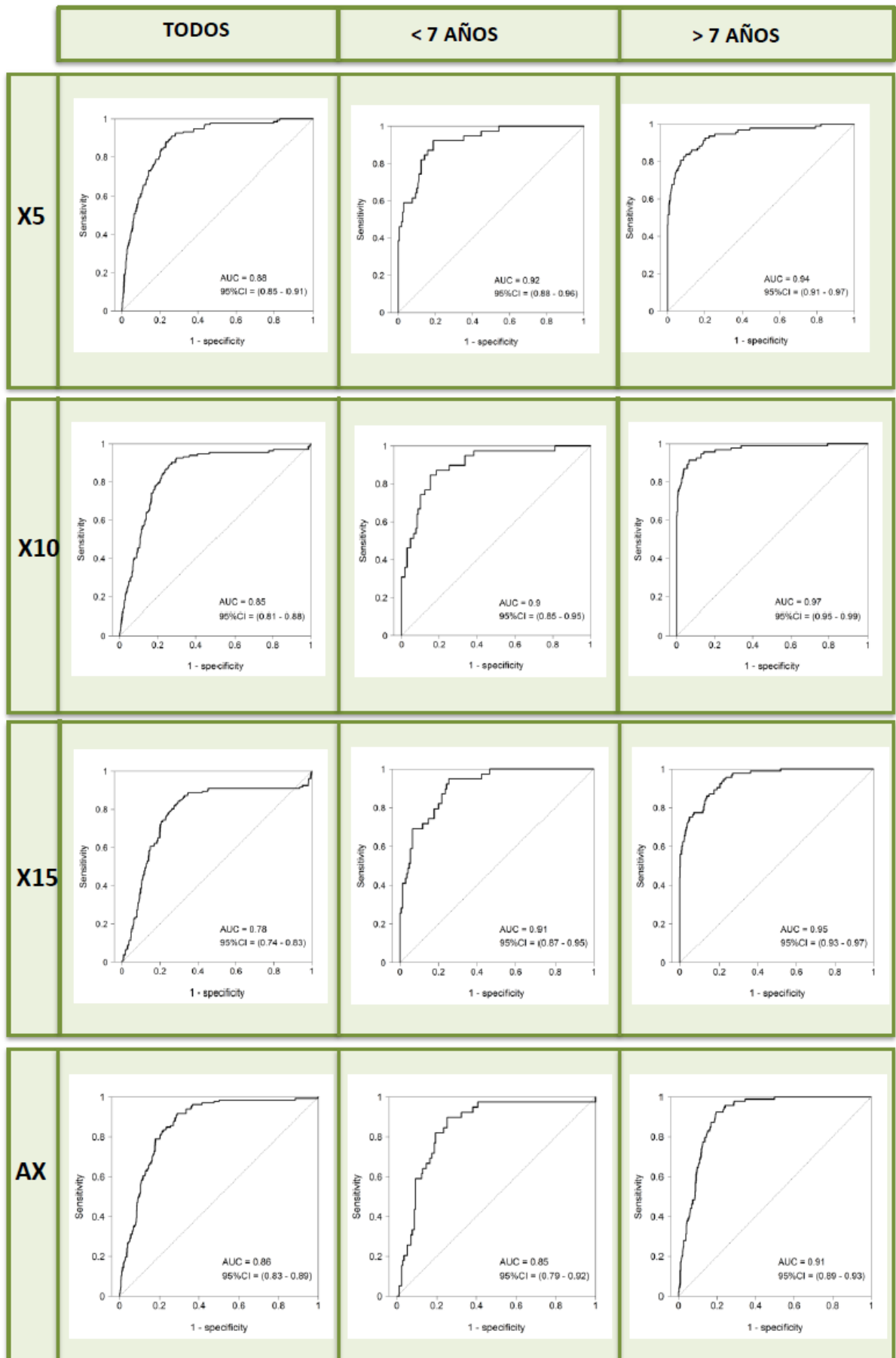
Tabla 16. AUC de curvas ROC de los distintos parámetros de oscilometría para el grupo de metacolina

Para el grupo de manitol pudimos ver que los parámetros con mayor capacidad discriminativa eran: R5, X5, X10 y AX (AUC > 0.7) y para el grupo de HVE eran: Z5, R5, X5 y AX (AUC > 0.8). Viendo los tres grupos juntos observamos que el manitol tenía una menor capacidad discriminativa que la HVE y metacolina

Parámetros Oscilometría	Metacolina AUC (95%CI)	Manitol AUC (95%CI)	HVE AUC (95%CI)
Z5	0.89 (0.86-0.92)	0.69 (0.56-0.82)	0.89 (0.77-1.00)
R5	0.89 (0.86-0.91)	0.70 (0.58-0.82)	0.87 (0.75-0.99)
R15	0.69 (0.63-0.74)	0.59 (0.46-0.72)	0.75 (0.59-0.91)
R20	0.66 (0.6-0.71)	0.61 (0.49-0.73)	0.72 (0.57-0.88)
X5	0.88 (0.85-0.91)	0.71 (0.58-0.82)	0.85 (0.73-0.97)
X10	0.85 (0.81-0.88)	0.70 (0.58-0.82)	0.78 (0.61-0.95)
X15	0.78 (0.74-0.83)	0.68 (0.56-0.79)	0.62 (0.42-0.81)
AX	0.86 (0.83-0.89)	0.72 (0.60-0.83)	0.9 (0.81-0.99)
Fres	0.78 (0.74-0.82)	0.61 (0.48-0.73)	0.88 (0.66-0.93)

Tabla 17. AUC de curvas ROC de los distintos parámetros de oscilometría para los grupos de metacolina, manitol e HVE.





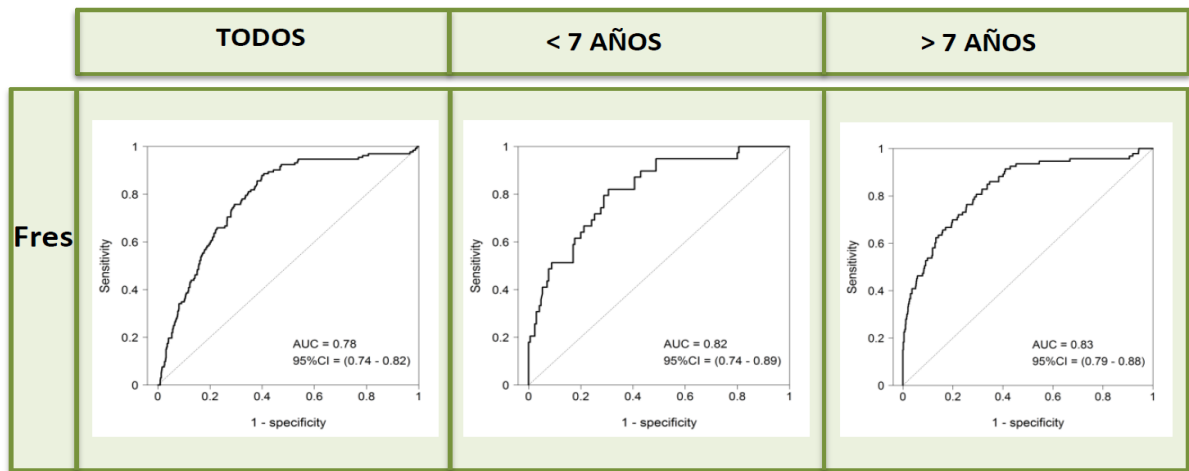
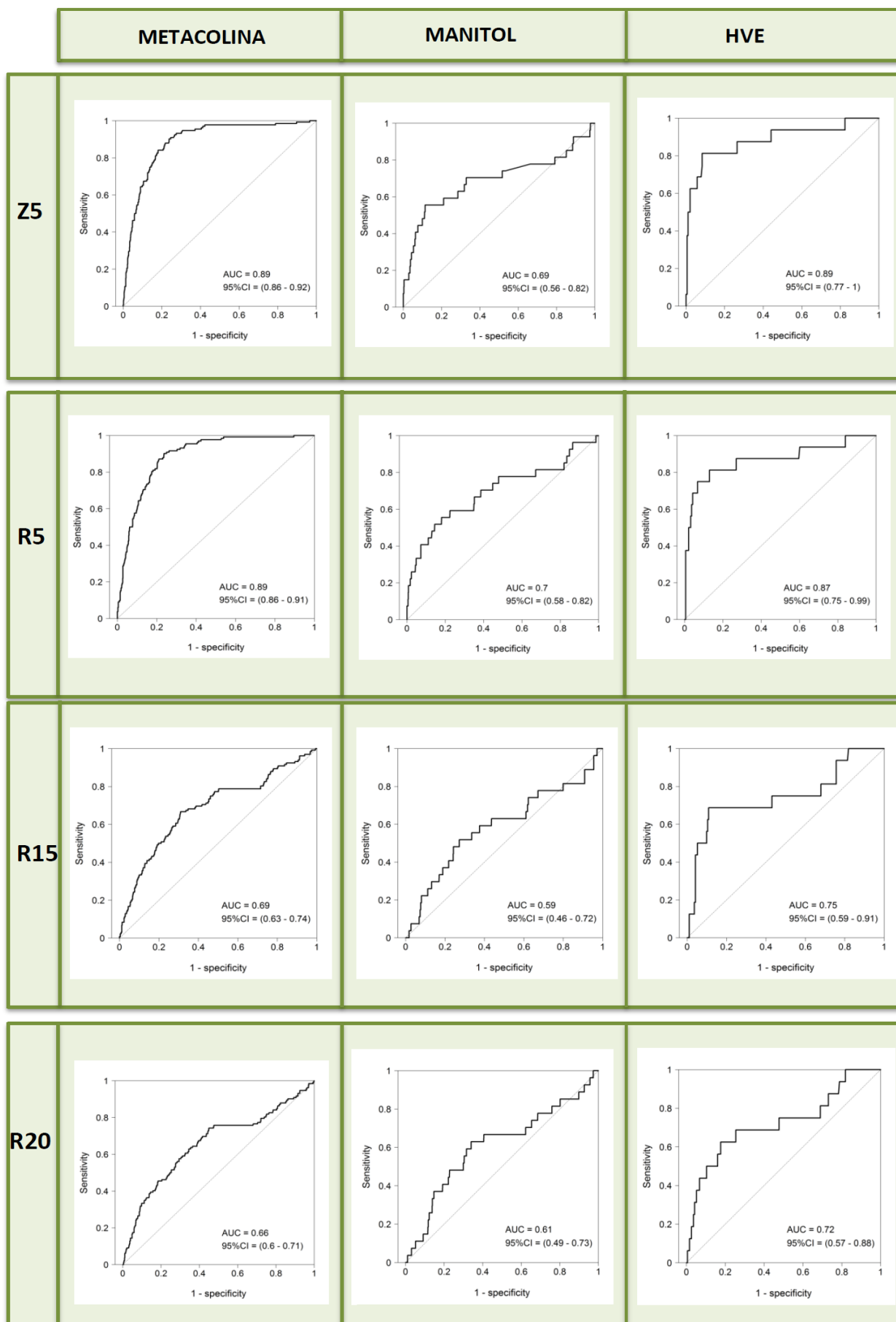
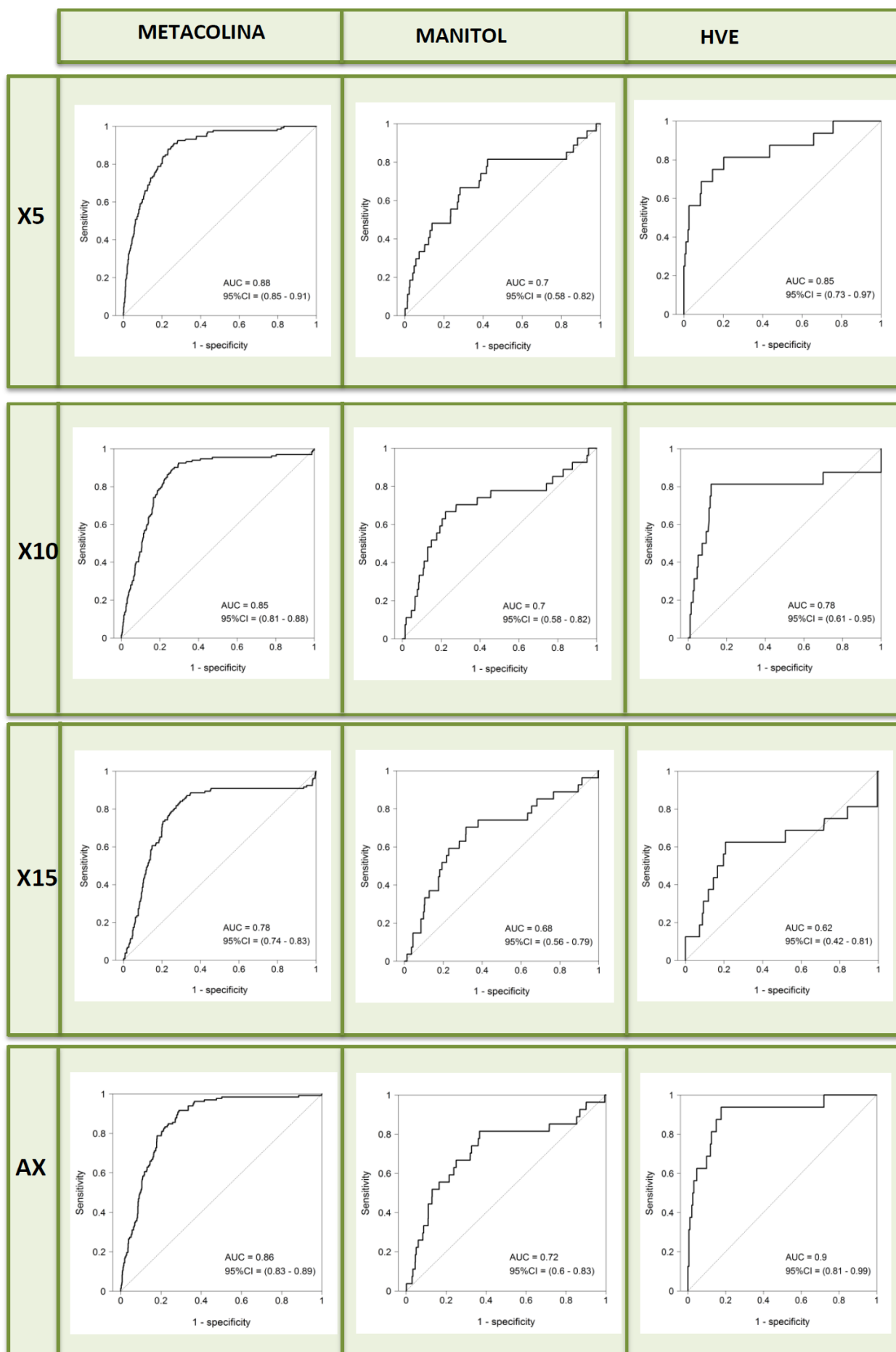


Figura 19. Curvas ROC para los distintos parámetros de oscilometría en el grupo de metacolina total y por grupo de edad.





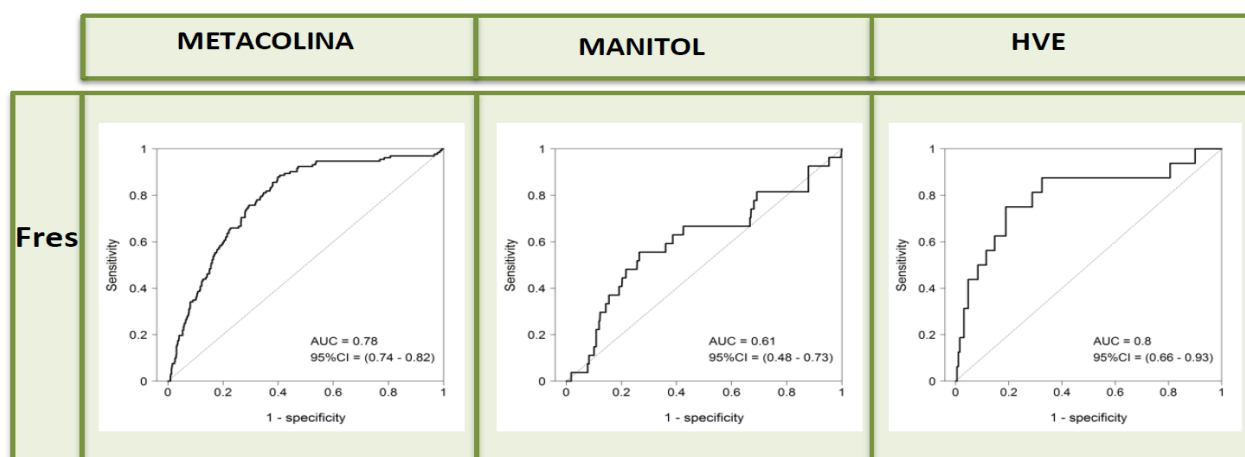


Figura 20. Curvas ROC para los distintos parámetros de oscilometría en los grupos de metacolina, manitol e HVE.

IV. ESTIMACIÓN DE LOS PUNTOS DE CORTE DE LOS PARAMETROS DE OSCILOMETRIA EN LAS DISTINTAS PRUEBAS DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL

A. Selección de punto de corte más óptimo en nuestra serie para cada parámetro de oscilometría

A través de las curvas ROC se obtuvo diferentes puntos de corte que proporcionaron diferentes valores de sensibilidad y especificidad. Para elegir el punto de corte “óptimo” se tomó aquel que maximizaba el índice de Youden condicionado a que la sensibilidad y especificidad estén por encima de 0.8; en los parámetros que en ningún caso ambas alcanzaban 0.8 a la vez se condicionó a mínimo 0.7. De esta forma los puntos de corte obtenidos y los valores de sensibilidad y especificidad son los que se muestran en las tablas 18 a 20.

En el análisis ajustado por edad del grupo de metacolina también se determinaron los puntos de corte para cada parámetro, observándose que eran menores en los preescolares que en los mayores de 7 años y éstos últimos mayores que los encontrados en el grupo total de metacolina.

	Todos				≤7 años				>7 años		
Parámetro	Valor	Sens.	Espec.		Valor	Sens.	Espec.		Valor	Sens.	Espec.
Z5	31	0.826	0.916		18	0.846	0.759		36	0.882	0.926
R5	22	0.894	0.850		21	0.872	0.812		32	0.871	0.916
R15	7	0.705	0.676		2	0.615	0.600		7	0.796	0.653
R20	5	0.667	0.651		3	0.667	0.635		2	0.699	0.653
X5	41	0.909	0.817		43	0.846	0.847		77	0.839	0.903
X10	62	0.932	0.849		43	0.923	0.812		198	0.914	0.936
X15	90	0.811	0.876		49	0.821	0.800		42	0.860	0.866
AX	82	0.826	0.801		52	0.821	0.806		91	0.925	0.805
FRES	11	0.765	0.764		8	0.795	0.712		11	0.806	0.707

Tabla 18. Puntos de corte más óptimo de los parámetros oscilómetros en el grupo de pacientes con metacolina

Parámetro	Valor	Sensibilidad	Especificidad
Z5	18	0.852	0.812
R5	18	0.963	0.804
R15	10	0.704	0.845
R20	3	0.852	0.608
X5	21	0.963	0.701
X10	43	0.815	0.907
X15	22	0.778	0.803
AX	40	0.852	0.869
FRES	8	0.963	0.833

Tabla 19. Puntos de corte más óptimo de los parámetros oscilómetros en el grupo de pacientes con manitol

Parámetro	Valor	Sensibilidad	Especificidad
Z5	21	1.000	0.902
R5	23	1.000	0.917
R15	15	1.000	0.876
R20	14	1.000	0.850
X5	29	0.813	0.927
X10	37	0.938	0.902
X15	30	1.000	0.803
AX	40	1.000	0.860
FRES	12	1.000	0.895

Tabla 20. Puntos de corte más óptimo de los parámetros oscilómetros en el grupo de pacientes con HVE

B. Aplicación de los puntos de corte para la detección de broncoconstricción en los pacientes con test de hiperreactividad bronquial positivo

Usando estos puntos de corte para cada parámetro y prueba se calculó el porcentaje de casos detectados en cada paso de las tres pruebas (tablas 21 a 23).

En los grupos de metacolina y manitol se pudo ver que la media de pasos necesaria para detectar un paciente positivo por medio de la oscilometría era menor que la de la espirometría, siendo estas diferencias estadísticamente significativa. Así en ambas pruebas vimos que en los primeros pasos, es decir con concentraciones bajas de producto inhalado, se detectaba un mayor número de casos por oscilometría que por espirometría, incluso algunos parámetros lograban detectar el 100% de casos antes de llegar a completar todos los pasos. En el caso de la HVE observamos que el tiempo de seguimiento con para detectar los casos sería menor con oscilometría en comparación con espirometría, sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa probablemente debido al reducido número de pacientes.

	Punto de corte	Número de pasos								
Variable	% de variación	2	3	4	5	6	7	8	9	*Media ± DS
FEV1	↓ ≥ 20	4.9	23.6	51.2	69.1	87.8	93.5	97.6	100.0	4.7 ± 1.6
Z5	↑ ≥ 31	12.8	43.1	63.3	76.1	93.6	97.2	100.0		4.1 ± 1.6
R5	↑ ≥ 22	22.6	49.2	73.4	83.9	95.2	97.6	98.4	100.0	3.8 ± 1.6
R15	↑ ≥ 7	38.6	64.4	80.3	90.2	93.9	97.7	100.0		3.3 ± 1.5
R20	↑ ≥ 5	48.1	71.1	84.4	93.3	95.6	97.8	100.0		3.1 ± 1.4
X5	↓ ≥ 41	28.3	59.8	74.0	85.8	96.1	97.6	98.4	100.0	3.6 ± 1.6
X10	↓ ≥ 62	28.3	55.8	76.7	91.7	96.7	96.7	99.2	100.0	3.6 ± 1.5
X15	↓ ≥ 90	27.4	56.8	75.8	88.4	95.8	98.9	98.9	100.0	3.6 ± 1.5
AX	↑ ≥ 82	25.4	51.7	72.9	88.1	95.8	97.5	99.2	100.0	3.7 ± 1.5
FRES	↑ ≥ 11	37.2	63.6	82.2	90.7	96.9	98.4	100.0		3.3 ± 1.4

N=132 casos (pacientes con prueba positiva para metacolina con caída del FEV1 ≥ 20%).

(*) Diferencia significativa $p < 0.05$.

Tabla 21. Porcentaje total de casos detectados en cada paso de la prueba de metacolina según el punto de corte más óptimo de nuestro estudio para los distintos parámetros de oscilometría

	Punto de corte	Número de pasos								
Variable	% de variación	2	3	4	5	6	7	8	9	*Media ± DS
FEV1	↓ ≥ 15	0.0	3.7	25.9	37.0	55.6	66.7	77.8	100.0	6.3 ± 2.0
Z5	↑ ≥ 18	7.7	32.7	57.7	63.5	76.9	80.8	92.3	100.0	4.9 ± 2.1
R5	↑ ≥ 18	9.3	40.7	63.0	68.5	75.9	79.6	87.0	100.0	4.8 ± 2.3
R15	↑ ≥ 10	26.4	45.3	66.0	75.5	84.9	90.6	96.2	100.0	4.2 ± 2.0
R20	↑ ≥ 3	56.8	71.6	83.8	89.2	93.2	95.9	98.6	100.0	3.1 ± 1.7
X5	↓ ≥ 21	24.6	50.8	64.6	72.3	83.1	95.4	96.9	100.0	4.1 ± 2.0
X10	↓ ≥ 43	18.5	44.4	63.0	68.5	81.5	92.6	100.0		4.3 ± 1.9
X15	↓ ≥ 22	46.3	73.1	79.1	83.6	88.1	94.0	98.5	100.0	3.4 ± 1.9
AX	↑ ≥ 40	13.8	39.7	65.5	70.7	87.9	96.6	100.0		4.3 ± 1.7
FRES	↑ ≥ 8	88.7	97.9	99.0	100.0					2.1 ± 0.5

N=27 casos (pacientes con prueba positiva para manitol con caída del FEV1 ≥ 15%).

(*) Diferencia significativa $p < 0.05$

Tabla 22. Porcentaje total de casos detectados en cada paso de la prueba de manitol según el punto de corte más óptimo de nuestro estudio para los distintos parámetros de oscilometría

	Punto de corte	Número de pasos						
Variable	% de variación	2	3	4	5	6	7	*Media ± DS
FEV1	↓ ≥ 10	45.5	81.8	81.8	100.0			2.9 ± 1.1
Z5	↑ ≥ 21	75.0	91.7	100.0				2.3 ± 0.7
R5	↑ ≥ 23	80.0	100.0					2.2 ± 0.4
R15	↑ ≥ 15	61.5	84.6	92.3	92.3	92.3	100.0	2.8 ± 1.4
R20	↑ ≥ 14	50.0	75.0	81.3	81.3	93.8	100.0	3.2 ± 1.7
X5	↓ ≥ 29	72.7	81.8	100.0				2.5 ± 0.8
X10	↓ ≥ 37	85.7	92.9	92.9	100.0			2.3 ± 0.8
X15	↓ ≥ 30	82.4	94.1	100.0				2.2 ± 0.6
AX	↑ ≥ 40	87.5	93.8	93.8	100.0			2.3 ± 0.8
FRES	↑ ≥ 12	56.3	75.0	81.3	87.5	100.0		3.0 ± 1.5

N=13 casos (pacientes con prueba positiva para HVE con caída del FEV1 ≥ 10%).

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

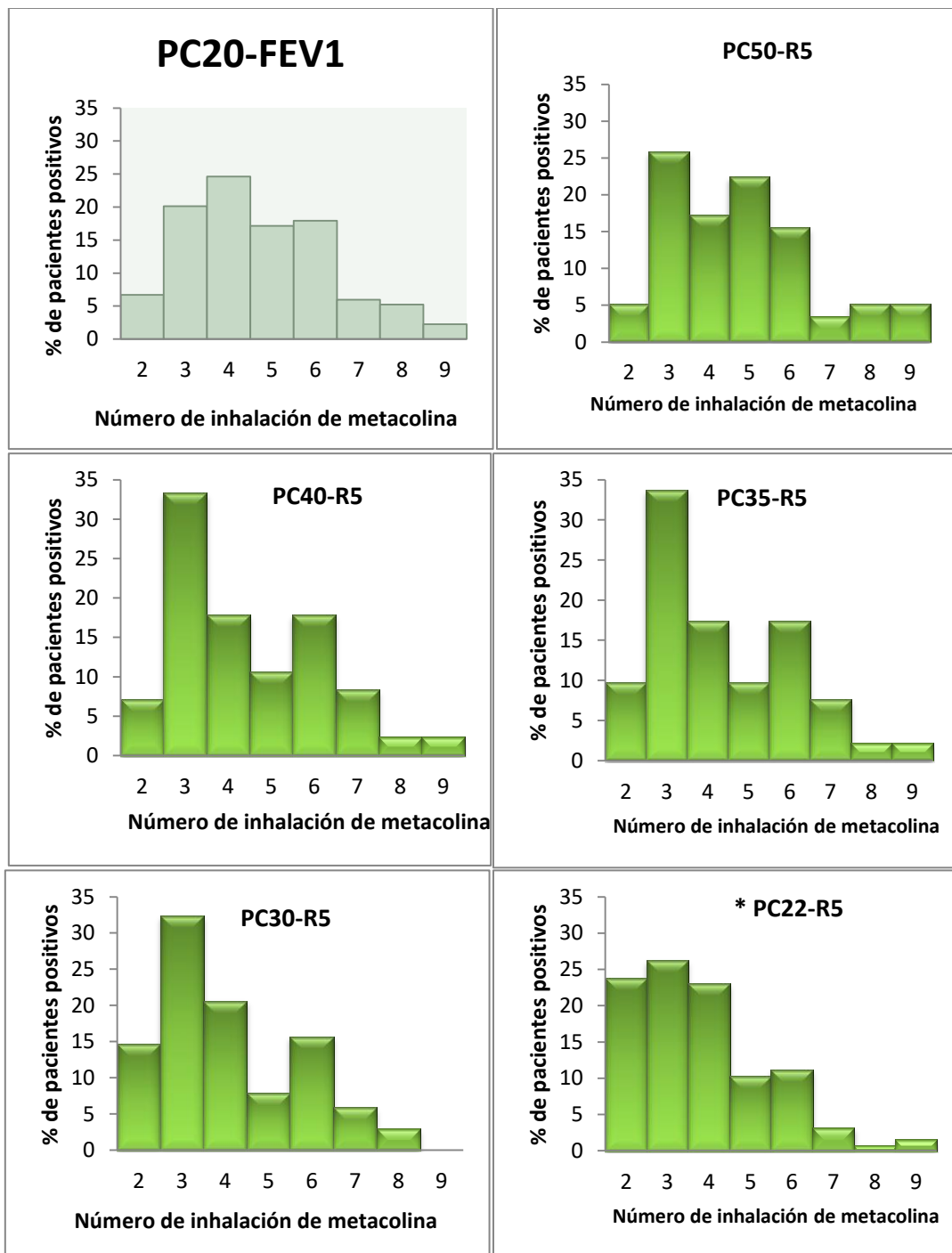
Tabla 23. Porcentaje total de casos detectados en cada paso de la prueba de HVE según el punto de corte más óptimo de nuestro estudio para los distintos parámetros de oscilometría

C. Determinación de la concentración de metacolina necesaria para producir una respuesta positiva, según los distintos puntos de corte de R5, X5 y AX

Usando el punto de corte obtenido en nuestra serie, los descritos previamente por la literatura y algunos otros puntos intermedios, se determinó la concentración de metacolina necesaria para obtener el porcentaje de variación en R5, X5 y AX correspondiente a dichos puntos de corte, a modo de calcular un semejante a la PC20-FEV1 (Anexo 7).

a) PC para los diferentes puntos de corte de R5

Se valoró el porcentaje de pacientes que mostraron un aumento de R5 del 50, 40, 35, 30 y 22% así como de aquellos que mostraron una caída del 20% del FEV1, en cada paso de la prueba de Metacolina (Figura 21).



(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Figura 21. Porcentaje de pacientes con un aumento en R5 del 50, 40, 35 y 22% en cada paso de la prueba de metacolina. (Se obvia paso número uno que corresponde al diluyente)

Se calculó la PC50-R5, PC40-R5, PC35-R5, PC30-R5 y PC22-R5 y se correlacionó con la PC20-FEV. La concentración media de metacolina para los puntos medidos por oscilometría fue menor que la vista en espirometría excepto para PC50-R5 (Tabla 24). Se observó una correlación menor de PC22 –R5 con PC20-FEV1 respecto a los otros puntos medidos, aunque el porcentaje de sujetos positivos detectados fue semejante a la encontrada por espirometría.

	PC20-FEV1	PC50-R5	PC40-R5	PC35-R5	PC30-R5	*PC22-R5
Prevalencia n=171	77.47	33.53	48.55	53.18	58.96	72.83
Concentración metacolina	0,5 (0,25-1,52)	0,52 (0,23-1,55)	0,43 (0,22-1,45)	0,41 (0,19-1,34)	0.33 (0.16-1.0)	0.25 (0.13-0.62)
Correlación Spearman (p)		0.81 (<0.0001)	0,79 (<0.0001)	0.77 (<0.0001)	0.71 (<0.0001)	0.66 (<0.0001)

(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Tabla 24. Concentración de metacolina necesaria para obtener una variación de 50, 40, 35,30 y 22% en el total de pacientes sometidos a la prueba

En la tabla 25 podemos ver la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de los PC50-R5, PC40-R5, PC35-R5, PC30-R5 y PC22-R5.

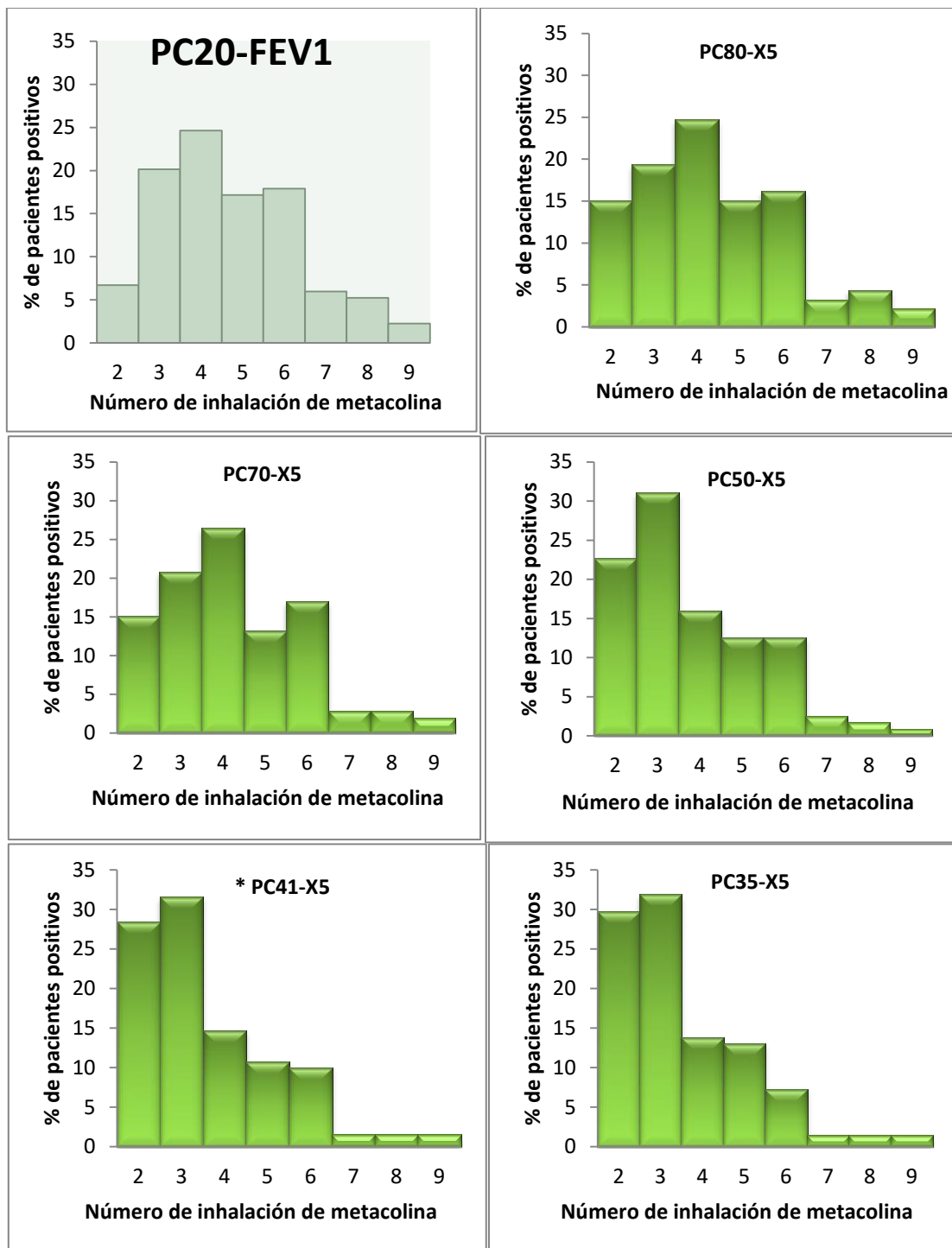
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PC50-R5	0,40 (0,32-0,49)	0,90 (0,82-0,99)	0.93 (0,86-0,99)	0,32 (0,24-0,41)
PC40-R5	0,57 (0,50-0,66)	0,83 (0,72-0,94)	0,91 (0,86-0,97)	0,38 (0,28-0,48)
PC35-R5	0,63 (0,54-0,71)	0,80 (0,69-0,93)	0,91 (0,85-0,97)	0,40 (0,30-0,51)
PC30-R5	0.69 (0.62-0.77)	0.79 (0.66-0.91)	0.91 (0.86-0.97)	0.46 (0.33-0.56)
PC22-R5 *	0.85 (0.79-0.91)	0.71 (0.50-0.85)	0.90 (0.85-0.96)	0.60 (0.46-0.74)

(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Tabla 25. Sensibilidad y especificidad de R5 según los diferentes puntos de corte para metacolina

b) PC para los diferentes puntos de corte de x5

Se valoró el porcentaje de pacientes que mostraron una disminución de X5 del 80, 70, 50, 41 y 35% así como de aquellos que mostraron una caída del 20% del FEV1, en cada paso de la prueba de Metacolina (Figura 22).



(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Figura 22. Porcentaje de pacientes con una caída en X5 del 80,70, 50, 41 y 35% en cada paso de la prueba de metacolina. (Se obvia paso número uno que corresponde al diluyente)

Se calculó la PC80-X5, PC70-X5, PC50-X5, PC41-X5 y PC35-X5 y se correlacionó con la PC20-FEV. La concentración media de metacolina para los puntos medidos por oscilometría fue menor que la vista en espirometría (Tabla 26). Se observó una correlación menor de PC35 –X5 con PC20-FEV1 respecto a los otros puntos medidos.

	PC20-FEV1	PC80-X5	PC70-X5	PC50-X5	* PC41-X5	PC35-X5
Prevalencia n=171	77.47	53.76	61.27	68.79	75.14	78.61
Concentración metacolina	0,5 (0,25-1,52)	0.39 (0.18-1.01)	0.37 (0.18-0.99)	0.23 (0.14-0.67)	0.21 (0.11-0.53)	0.20 (0.10-0.51)
Correlación Spearman (p)		0.76 (<0.0001)	0.77 (<0.0001)	0.70 (<0.0001)	0.62 (<0.0001)	0.45 (<0.0001)

(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Tabla 26. Concentración de metacolina valorada en los diferentes puntos de corte para X5

En la tabla 27 podemos ver la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de los PC80-X5, PC70-X5, PC50-X5, PC40-X5 y PC35-X5.

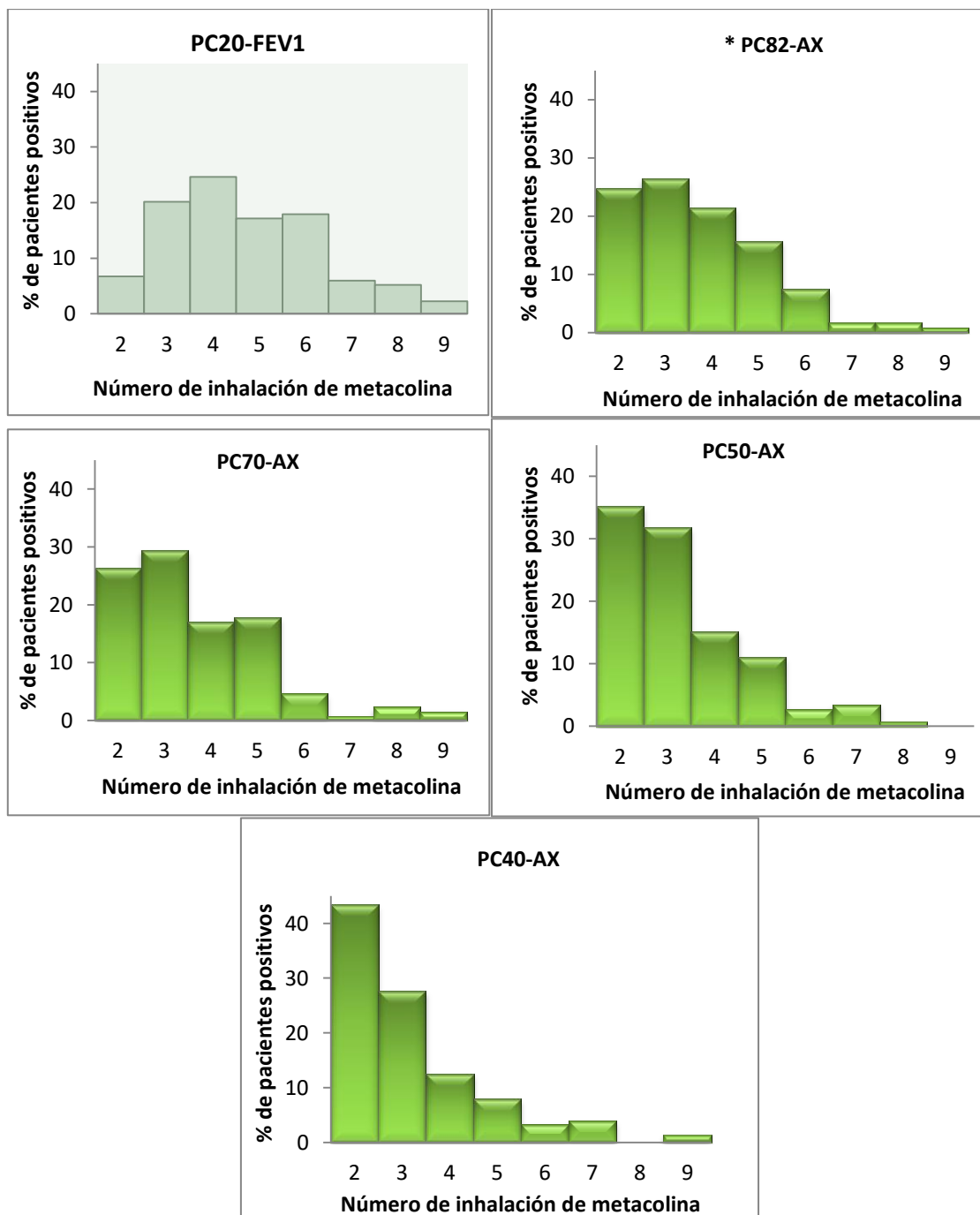
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PC80-X5	0.64 (0.56-0.72)	0.83 (0.72-0.95)	0.92 (0.87-0.98)	0.42 (0.32-0.53)
PC70-X5	0.72 (0.64-0.79)	0.76 (0.63-0.89)	0.91 (0.85-0.96)	0.46 (0.34-0.57)
PC50-X5	0.81 (0.75-0.88)	0.76 (0.63-0.89)	0.91 (0.87-0.97)	0.56 (0.43-0.69)
PC41-X5 *	0.87 (0.82-0.93)	0.69 (0.55-0.83)	0.90 (0.85-0.95)	0.63 (0.49-0.77)
PC35-X5	0.90 (0.85-0.95)	0.64 (0.50-0.79)	0.89 (0.84-0.94)	0.67 (0.53-0.82)

(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Tabla 27. Sensibilidad y especificidad de X5 según los diferentes puntos de corte para metacolina

c) PC para los diferentes puntos de corte de AX

Se valoró el porcentaje de pacientes que mostraron aumento de AX del 82, 70, 50 y 40 % así como de aquellos que mostraron una caída del 20% del FEV1, en cada paso de la prueba de Metacolina (Figura 23).



(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Figura 23. Porcentaje de pacientes con un aumento en AX del 82,70, 50y 40% en cada paso de la prueba de metacolina. (Se obvia paso número uno que corresponde al diluyente)

Se calculó la PC82-AX, PC70-AX, PC50-AX y PC40-AX y se correlacionó con la PC20-FEV. La concentración media de metacolina para los puntos medidos por oscilometría

fue menor que la vista en espirometría (Tabla 28). La correlación es menor que la observada con los otros parámetros.

	PC20-FEV1	* PC82-AX	PC70-AX	PC50-AX	PC40-AX
Prevalencia n=171	77.47	69.36	73.99	83.24	86.70
Concentración metacolina	0,5 (0,25-1,52)	0.24 (0.13-0.74)	0.23 (0.12-0.64)	0.18 (0.10-0.38)	0.16 (0.08-0.30)
Correlación Spearman (p)		0.61 (<0.0001)	0.58 (<0.0001)	0.56 (<0.0001)	0.57 (<0.0001)

(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Tabla 28. Concentración de metacolina valorada en los diferentes puntos de corte para AX

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PC82-X5 *	0.83 (0.76-0.89)	0.78 (0.66-0.91)	0.93 (0.88-0.97)	0.59 (0.46-0.72)
PC70-X5	0.86 (0.80-0.92)	0.69 (0.55-0.83)	0.90 (0.85-0.95)	0.60 (0.47-0.74)
PC50-X5	0.96 (0.92-0.99)	0.64 (0.50-0.79)	0.90 (0.84-0.95)	0.81 (0.69-0.95)
PC40-X5	0.96 (0.93-0.99)	0.52 (0.37-0.67)	0.87 (0.81-0.92)	0.81 (0.67-0.96)

(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

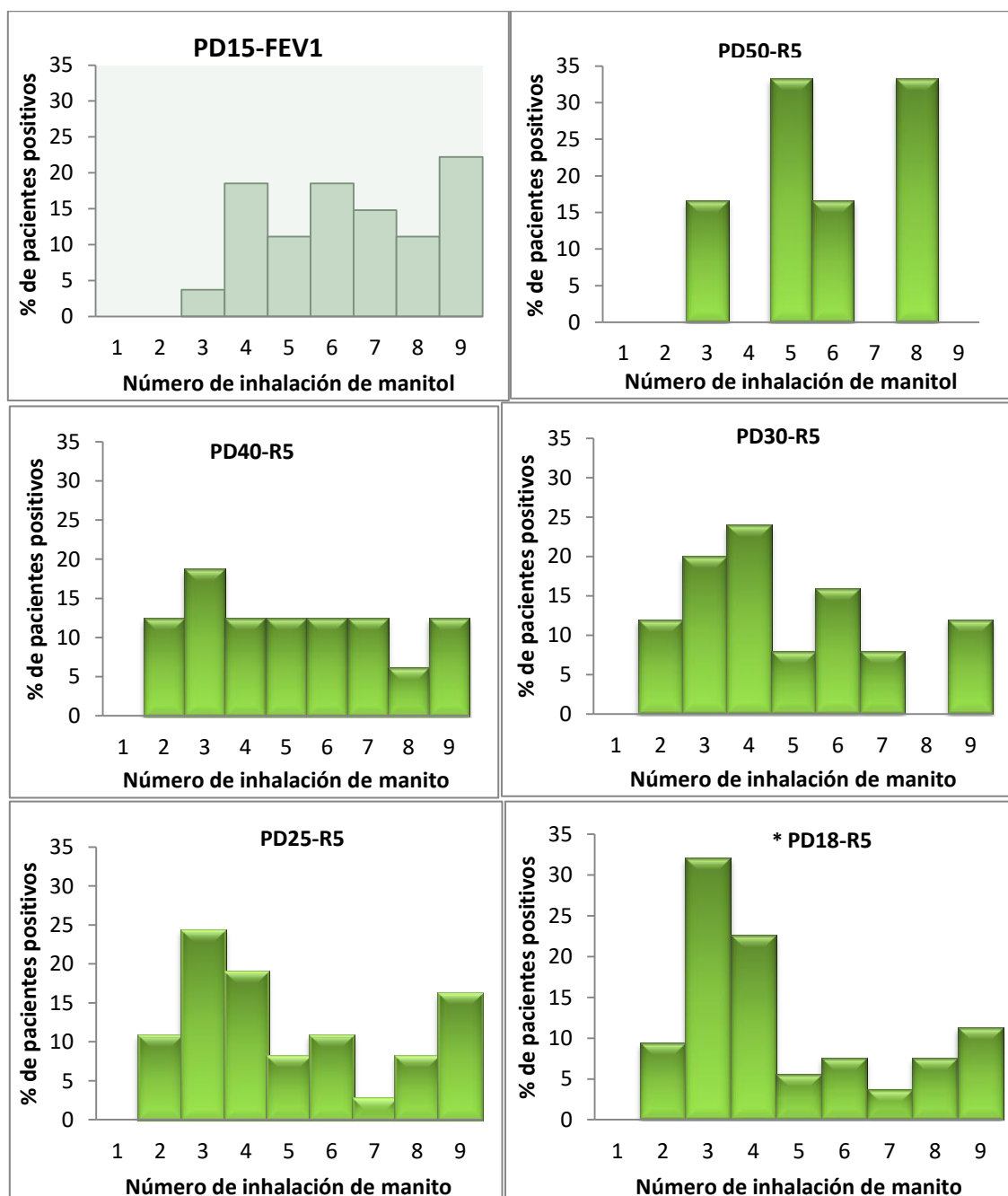
Tabla 29. Sensibilidad y especificidad de AX según los diferentes puntos de corte para metacolina

D. Determinación de la dosis de manitol necesaria para producir una respuesta positiva, según los distintos puntos de corte de R5, X5 y AX

Usando el punto de corte obtenido en nuestra serie, los descritos previamente por la literatura y algunos otros puntos intermedios, se determinó la dosis de manitol necesaria para obtener el porcentaje de variación en R5, X5 y AX correspondiente a dichos puntos de corte, a modo de calcular un semejante a la PD15-FEV1 (Anexo 7).

a) PD para los diferentes puntos de corte de R5

Se valoró el porcentaje de pacientes que mostraron un aumento de R5 del 50, 40, 30, 25 y 18% así como de aquellos que mostraron una caída del 15% del FEV1, en cada paso de la prueba de manitol (Figura 24).



(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Figura 24. Porcentaje de pacientes con una aumento de R5 del 50,40, 30, 25 y 18% en cada paso de la prueba de manitol

Se calculó la PD50-R5, PD40-R5, PD35-R5, PD25-R5 y PD18-R5 y se correlacionó con la PD15-FEV1. La concentración media de manitol para los puntos medidos por oscilometría fue menor que la vista en espirometría (Tabla 30). La correlación que se observó fue baja y no significativa excepto para los puntos 25 y 18

	PD15-FEV1	PD50-R5	PD40-R5	PD30-R5	PD25-R5	* PD18-R5
Prevalencia n=98	27.55	6.12	16.33	25.51	37.76	55.10
Concentración metacolina	143.5 (41-417)	104.62 (65.7-418.5)	63.77 (14.1-300.8)	33.31 (13.7-141.9)	31.61 (13.8-206.6)	26.59 (13.4-145.5)
Correlación Spearman (p)		0.40 (0.44)	0.18 (0.49)	0.32 (0.12)	0.43 (<0.05)	0.47 (<0.05)

(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Tabla 30. Concentración de manitol valorada en los diferentes puntos de corte para R5

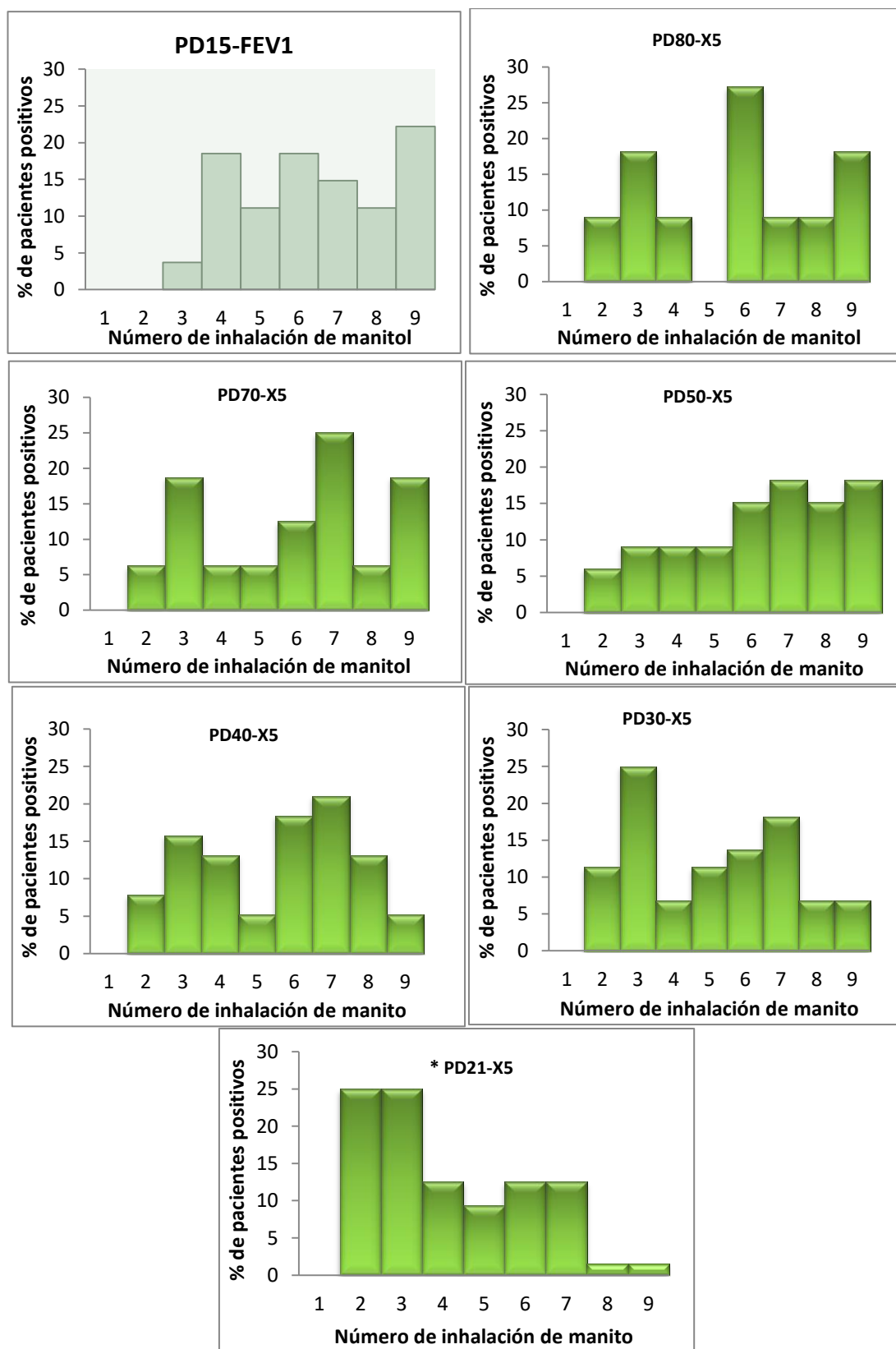
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PD50-R5	0.11 (0.00-0.23))	0,95 (0.91-1.00)	0.50 (0.09-0.99)	0,74 (0,65-0.83)
PD40-R5	0.33 (0.16-0.51)	0.90 (0.83-0.97)	0.56 (0.32-0.81)	0.78 (0.69-0.87)
PD30-R5	0.44 (0.26-0.63)	0.81 (0.72-0.90)	0.48 (0.28-0.67)	0.79 (0.70-0.88)
PD25-R5	0.44 (0.26-0.63)	0.81 (0.72-0.90)	0.48 (0.28-0.67)	0.79 (0.70-0.88)
PD18-R5 *	0.44 (0.26-0.63)	0.81 (0.72-0.90)	0.48 (0.28-0.67)	0.79 (0.70-0.88)

(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Tabla 31. Sensibilidad y especificidad de R5 según los diferentes puntos de corte para manitol.

b) PD para los diferentes puntos de corte de X5

Se valoró el porcentaje de pacientes que mostraron una caída de X5 del 80, 70, 50, 40, 30, y 21% así como de aquellos que mostraron una caída del 15% del FEV1, en cada paso de la prueba de manitol (Figura 25).



(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Figura 25. Porcentaje de pacientes con una disminución de X5 del 80, 70, 50, 40, 3, y 21% en cada paso de la prueba de manitol

Se calculó la PD80-X5, PD70-X5, PD50-X5, PD40-X5, PD30-X5 y PD21-X5 y se correlacionó con la PD15-FEV (Tabla 32). La correlación que se observó fue baja y significativa solo para los puntos menores de 50.

	PD15-FEV1	PD80-X5	PD70-X5	PD50-X5	PD40-X5	PD30-X5	*PD21-X5
Prevalencia n=98	27.55	11.22	16.32	34.69	39.79	45.92	64.28
Concentración metacolina	143.5 (41-417))	142.15 (12.9-344.5)	184.75 (19.5-377.1)	220 (37.2-438.2)	118.61 (15.1-267.4)	70.15 (11.3-198.5)	14.33 (6.1-90.2)
Correlación Spearman		0.02 (0.96)	0.33 (0.22)	0.43 (0.01)	0.50 (0.01)	0.46 (0.01)	0.32 (0.01)

(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Tabla 32. Concentración de manitol valorada en los diferentes puntos de corte para X5

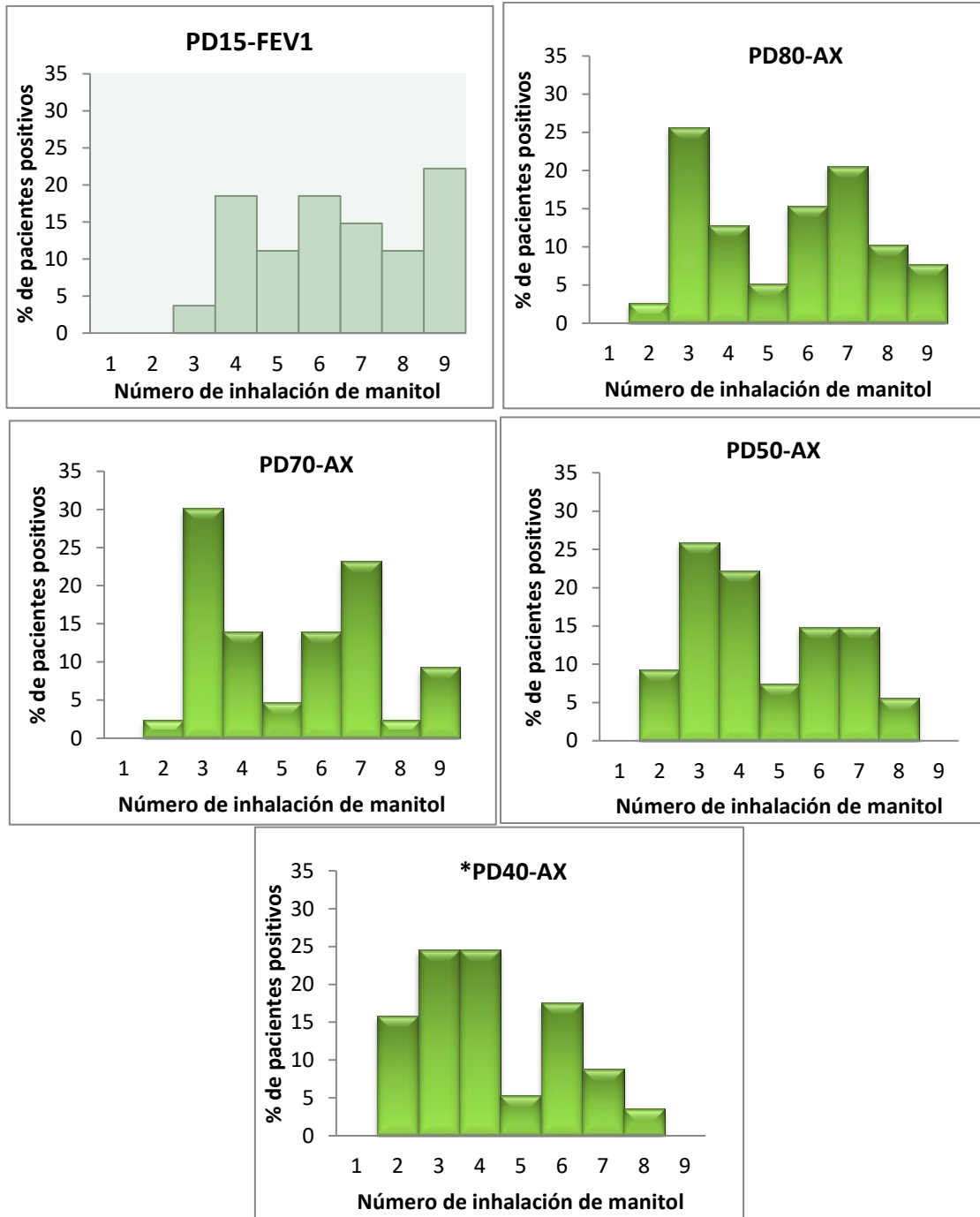
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PD80-X5	0.18 (0.04-0.33)	0.91 (0.85-0.98)	0.45 (0.16-0.75)	0.75 (0.65-0.84)
PD70-X5	0.26 (0.09-0.42)	0.87 (0.79-0.95)	0.44 (0.19-0.68)	0.75 (0.66-0.85)
PD50-X5	0.44 (0.26-0.63)	0.70 (0.60-0.81)	0.36 (0.20-0.53)	0.63 (0.54-0.73)
PD40-X5	0.48 (0.29-0.67)	0.65 (0.54-0.76)	0.34 (0.19-0.49)	0.76 (0.66-0.87)
PD30-X5	0.56 (0.37-0.74)	0.59 (0.48-0.70)	0.34 (0.20-0.48)	0.77 (0.67-0.89)
PD21-X5 *	0.78 (0.62-0.93)	0.41 (0.30-0.52)	0.33 (0.22-0.45)	0.82 (0.70-0.95)

(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Tabla 33. Sensibilidad y especificidad de X5 según los diferentes puntos de corte para manitol

a) PD para los diferentes puntos de corte de AX

Se valoró el porcentaje de pacientes que mostraron un aumento de AX del 80, 70, 50 y 40 % así como de aquellos que mostraron una caída del 15% del FEV1, en cada paso de la prueba de manitol (Figura 26).



(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Figura 26. Porcentaje de pacientes con un aumento de AX del 80, 70, 50 y 40 % en cada paso de la prueba de manitol

Se calculó la PD80-AX, PD70-AX, PD50-AX y PD40-AX y se correlacionó con la PD15-FEV. La concentración media de manitol para los puntos medidos por oscilometría fue menor que la vista en espirometría (Tabla 34). La correlación que se observó fue baja y no significativa excepto para los puntos 25 y 18

	PD15-FEV1	PD80-AX	PD70-AX	PD50-AX	*PD40-AX
Prevalencia n=98	27.55	39.79	43.88	53.06	56.12
Concentración metacolina	155 (40-488)	104.07 (13.2-303.1)	49.73 (11.7-251.6)	31.46 (10.4-145.2)	23.13 (8.6-117.2)
Correlación Spearman		0.31 (0.06)	0.20 (0.20)	0.27 (0.06)	0.30 (0.02)

(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Tabla 34. Concentración de manitol valorada en los diferentes puntos de corte para AX

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PD80-AX	0.56 (0.33-0.71)	0.65 (0.54-0.76)	0.36 (0.21-0.51)	0.77 (0.67-0.88)
PD70-AX	0.55 (0.37-0.74))	0.61 (0.49-0.72)	0.35 (0.21-0.49)	0.78 (0.67-0.89)
PD50-AX	0.67 (0.49-0.84)	0.52 (0.40-0.64)	0.35 (0.22-0.47)	0.80 (0.69-0.92)
PD40-AX*	0.70 (0.53-0.87)	0.49 (0.38-0.61)	0.35 (0.22-0.47)	0.81 (0.70-0.93)

(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

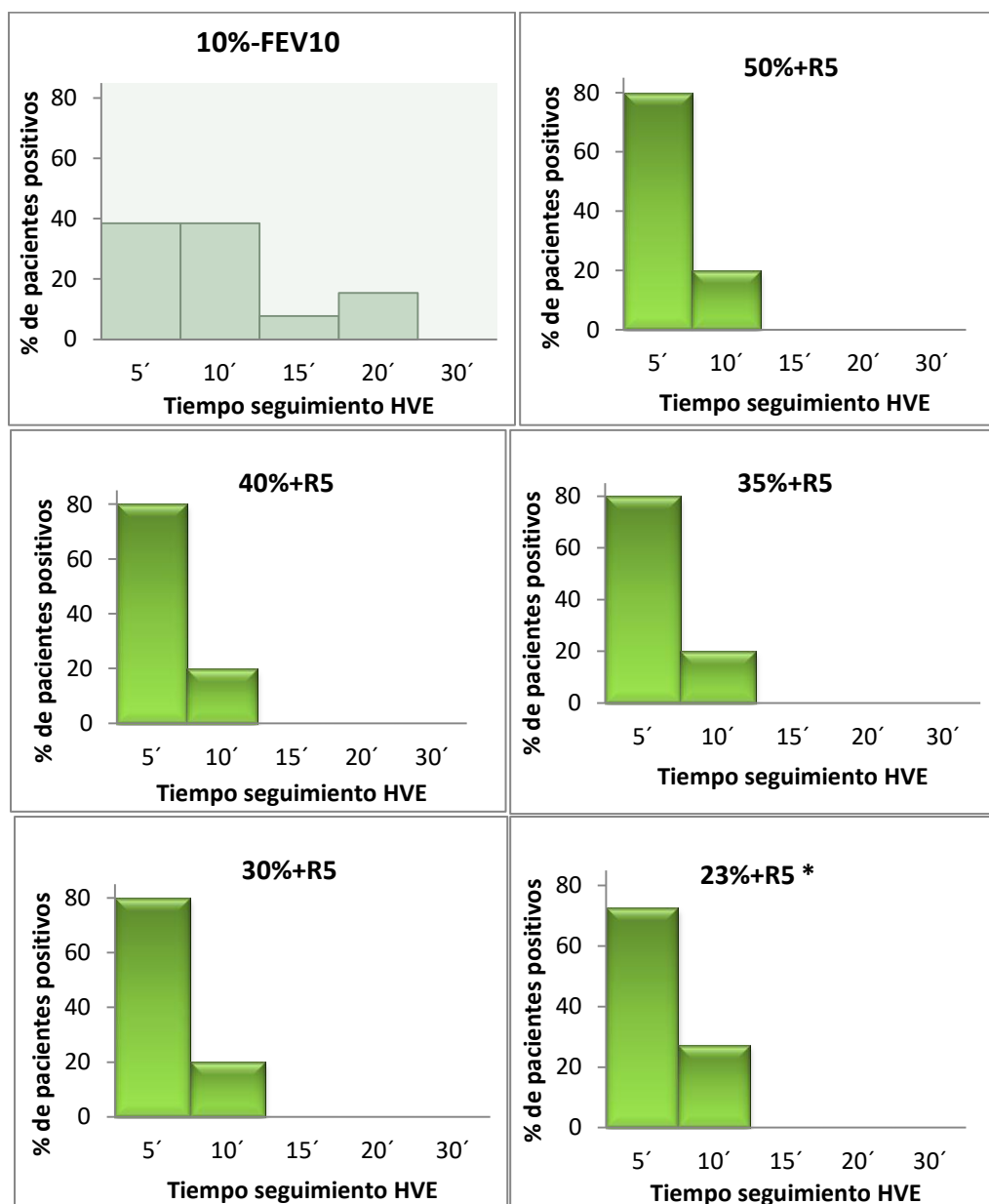
Tabla 35. Sensibilidad y especificidad de AX según los diferentes puntos de corte para manitol.

E. Determinación del tiempo de seguimiento en HVE para dar una respuesta positiva, según los distintos puntos de corte de R5, X5 y AX

Usando el punto de corte obtenido en nuestra serie, los descritos previamente por la literatura y algunos otros puntos intermedios, se determinó la el tiempo de seguimiento en el cual observo una variación de R5, X5 y AX correspondiente a dichos puntos de corte, a modo de calcular un semejante a la caída del 10% del FEV1.

a) Tiempo de seguimiento para los diferentes puntos de corte de R5

Se valoró el porcentaje de pacientes que mostraron un aumento de R5 del 50, 40, 35, 30 y 23% así como de aquellos que mostraron una caída del 10% del FEV1, en los diferentes tiempos de seguimiento de HVE (Figura 27).



(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Figura 27. Porcentaje de pacientes con una aumento de R5 del 50, 40, 35, 30 y 23% en cada tiempo de seguimiento de la prueba de HVE

Se calculó el tiempo de caída del 50, 40, 35, 30 y 23 % del R5 y se correlacionó con el tiempo de caída del 10% del FEV1. El tiempo medio de seguimiento de HVE fue menor para los puntos medidos por oscilometría que por espirometría (Tabla 36). La correlación que se observó fue baja y no significativa.

	10%-FEV1	50%+R5	40%+R5	35%+R5	30%+R5	23%+R5 *
Prevalencia n=35	37.14	14.28	14.28	14.28	28.57	31.43
Tiempo de medición positiva	10 (5-15)	5 (5-10)	5 (5-10)	5 (5-10)	5 (5-10)	5 (5-10)
Correlación Spearman		0.41 (0.50)	0.41 (0.50)	0.41 (0.50)	0.05 (0.90)	0.20 (0.54)

(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Tabla 36. Tiempo de seguimiento de HVE según los diferentes puntos de corte para R5

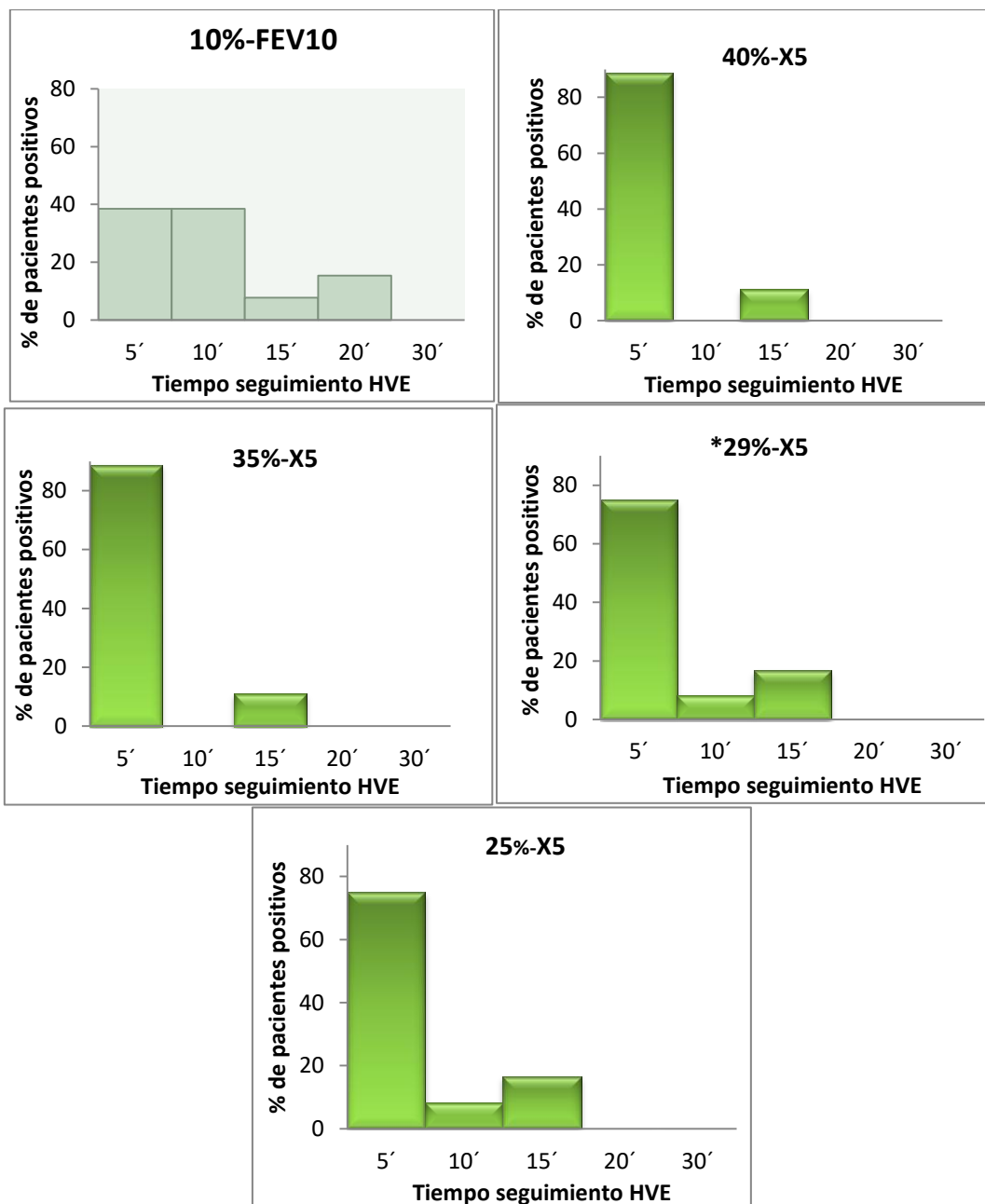
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
50%+R5	0.38 (0.12-0.65)	0,83 (0,72-0,94)	0,91 (0,86-0,97)	0,73 (0.57-0.89)
40%+R5	0.38 (0.12-0.65)	0,83 (0,72-0,94)	0,91 (0,86-0,97)	0,73 (0.57-0.89)
35%+R5	0.38 (0.12-0.65)	0,83 (0,72-0,94)	0,91 (0,86-0,97)	0,73 (0.57-0.89)
30%+R5	0.61 (0.35-0.87)	0.90 (0.78-1.00)	0.80 (0.55-1.00)	0.80 (0.64-0.95)
23%+R5 *	0.69 (0.44-0.94)	0.90 (0.79-1.00)	0.82 (0.59-1.00)	0.83 (0.68-0.98)

(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Tabla 37. Sensibilidad y especificidad de R5 según los diferentes puntos de corte para HVE.

b) Tiempo de seguimiento para los diferentes puntos de corte de X5

Se valoró el porcentaje de pacientes que mostraron disminución de X5 del 40, 35, 29 y 25% así como de aquellos que mostraron una caída del 10% del FEV1, en los diferentes tiempos de seguimiento de HVE (Figura 28).



(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Figura 28. Porcentaje de pacientes con una caída de X5 del 40, 35, 29 y 25% en cada tiempo de seguimiento de la prueba de HVE

Se calculó el tiempo de caída del 40, 35, 29 y 25 % del R5 y se correlacionó el tiempo de caída del 10% del FEV1. El tiempo medio de seguimiento de HVE fue menor para los puntos medidos por oscilometría que por espirometría (Tabla 38). La correlación que se observó fue baja y no significativa.

	10%- FEV1	40%-X5	35%-X5	*29%-X5	25%-X5
Prevalencia n=35	37.14	25.71	25.71	34.28	34.28
Tiempo de medición positiva	10 (5-15)	5 (5-10)	5 (5-10)	5 (5-15)	5 (5-15)
Correlación Spearman		-0.49 (0.17)	-0.49 (0.17)	-0.37 (0.23)	-0.36 (0.23)

(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Tabla 38. Tiempo de seguimiento de HVE según los diferentes puntos de corte para X5

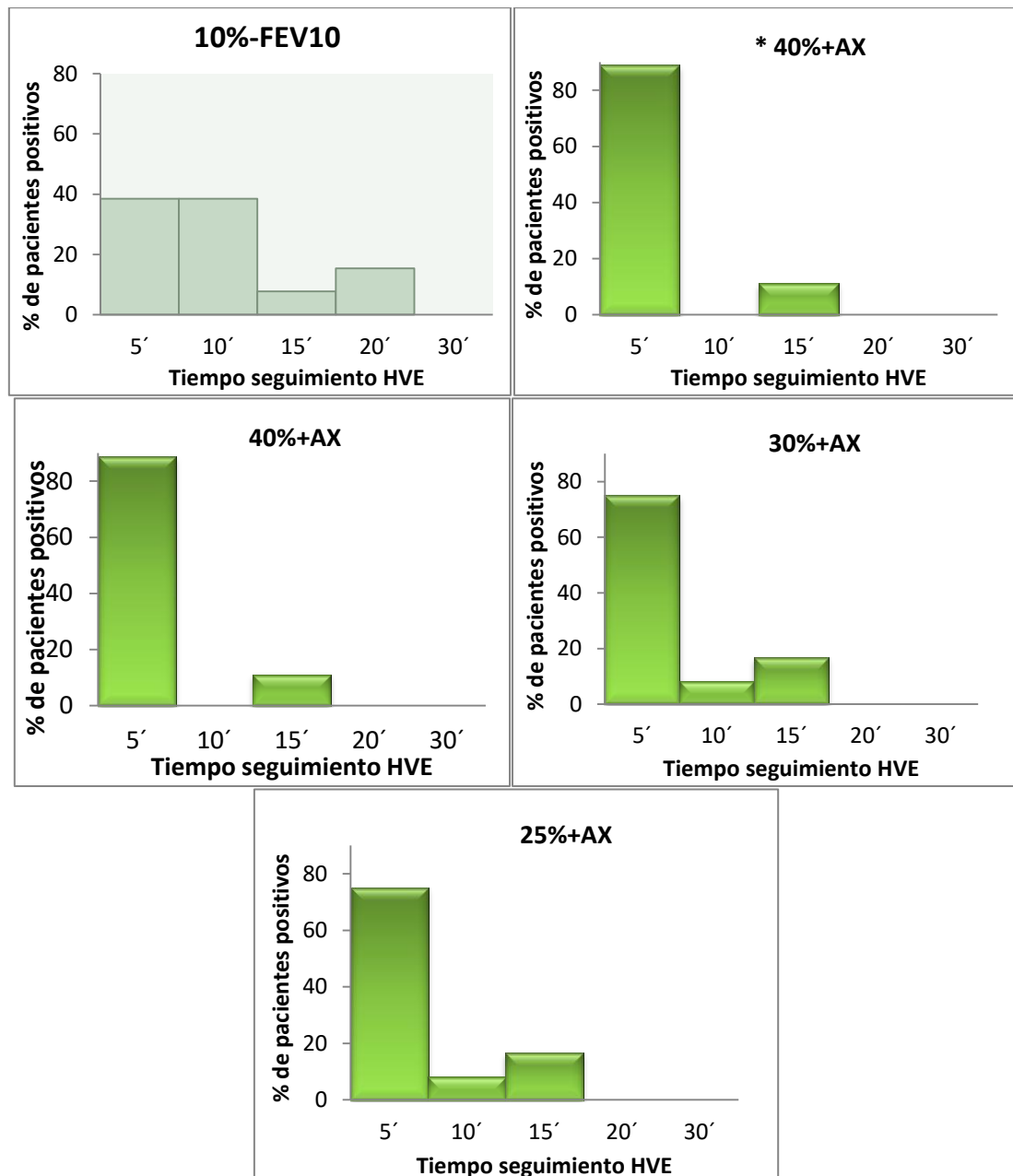
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
40%-X5	0.54 (0.27-0.80)	0.90 (0.78-1.00)	0.78 (0.51-1.00)	0.77 (0.61-0.93)
35%-X5	0.54 (0.27-0.81)	0.90 (0.79-1.00)	0.78 (0.51-1.00)	0.77 (0.61-0.93)
29%-X5 *	0.69 (0.44-0.94)	0.86 (0.72-1.00)	0.75 (0.50-0.99)	0.82 (0.67-0.98)
25%-X5	0.69 (0.44-0.94)	0.86 (0.72-1.00)	0.75 (0.50-0.99)	0.82 (0.67-0.98)

(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Tabla 39. Sensibilidad y especificidad de X5 según los diferentes puntos de corte para HVE.

a) Tiempo de seguimiento para los diferentes puntos de corte de AX

Se valoró el porcentaje de pacientes que mostraron un aumento de AX del 40, 35, 30 y 25% así como de aquellos que mostraron una caída del 10% del FEV1, en los diferentes tiempos de seguimiento de HVE (Figura 29).



(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Figura 29. Porcentaje de pacientes un aumento de AX del 40, 35, 20 y 25% en cada tiempo de seguimiento de la prueba de HVE

Se calculó el tiempo de caída del 40, 35, 30 y 25 % del R5 y se correlacionó el tiempo de caída del 10% del FEV1. El tiempo medio de seguimiento de HVE fue menor para los puntos medidos por oscilometría que por espirometría (Tabla 40). La correlación que se observó fue baja y no significativa.

	10%-FEV1	*40%-AX	35%-X5	30%-X5	25%-X5
Prevalencia n=35	37.14	25.31	25.31	34.28	34.28
Tiempo de medición positiva	10 (5-15)	5 (5-20)	5 (5-20)	5 (5-20)	5 (5-20)
Correlación Spearman		-0.49 (0.17)	-0.49 (0.17)	-0.36 (0.23)	-0.36 (0.23)

(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Tabla 40. Tiempo de seguimiento de HVE según los diferentes puntos de corte para AX

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
40%-AX*	0.54 (0.27-0.80)	0.90 (0.78-1.00)	0.78 (0.51-1.00)	0.77 (0.61-0.93)
35%-AX	0.54 (0.27-0.81)	0.90 (0.79-1.00)	0.78 (0.51-1.00)	0.77 (0.61-0.93)
30%-AX	0.69 (0.44-0.94)	0.86 (0.72-1.00)	0.75 (0.50-0.99)	0.82 (0.67-0.98)
25%-AX	0.69 (0.44-0.94)	0.86 (0.72-1.00)	0.75 (0.50-0.99)	0.82 (0.67-0.98)

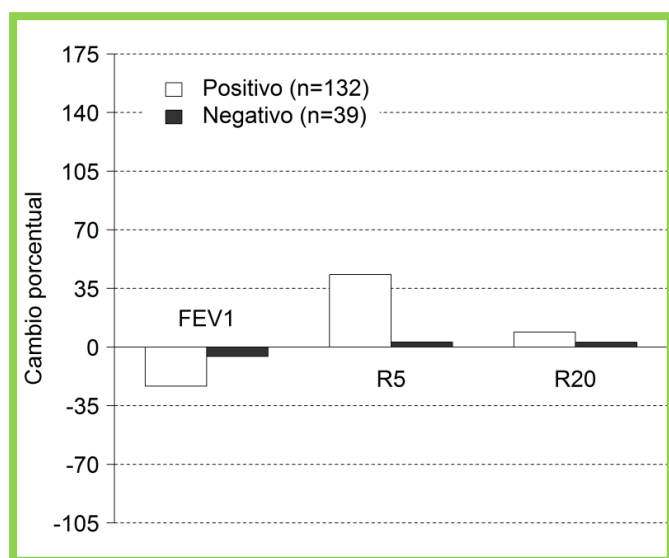
(* Punto de corte correspondiente a nuestra serie)

Tabla 41. Sensibilidad y especificidad de AX según los diferentes puntos de corte para HVE.

V. VALORACIÓN DE BRONCOCONSTRICCIÓN PROXIMAL Y PERIFÉRICA

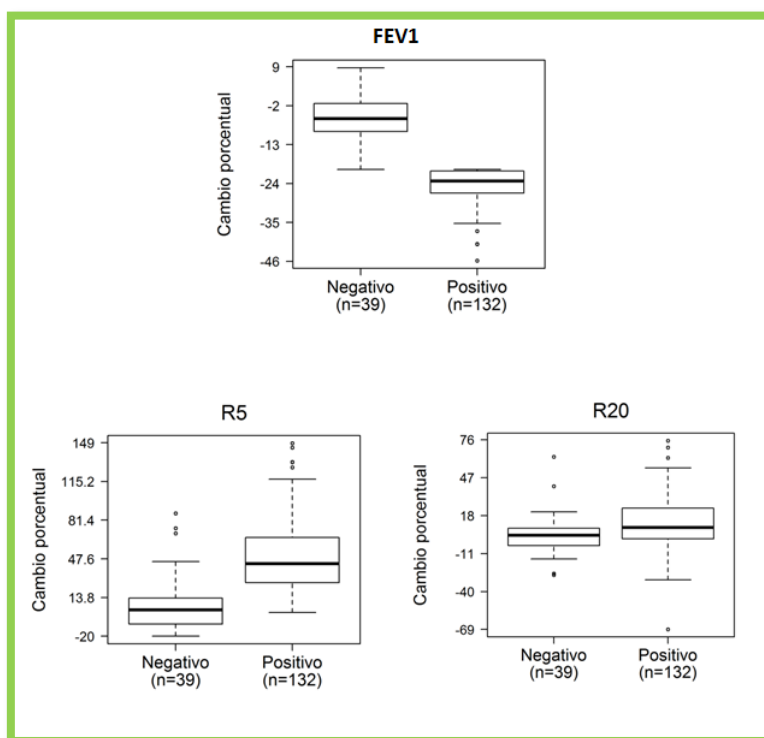
A. Metacolina

En la figura 30 se ilustra los cambios en FEV1, R5 y R20 dividido por grupos de prueba de metacolina positiva y negativa. En el grupo de sujetos con prueba positiva de metacolina se observó una mediana de disminución de FEV1 de 23.28 % (20.43-26.63), estos sujetos tuvieron un incremento significativo de R5 y R20 respecto a los valores basales ($p < 0.001$), con una mediana de aumento de R5 del 43.32% (26.3-66) y de R20 del 8.95% (0.18-23.7); mientras que en los pacientes con prueba negativa el cambio no fue significativo en R5 ($p = 0.29$) o R20 ($p = 0.31$). El porcentaje de incremento en R5 y R20 en pacientes positivos versus negativos fue significativo ($p < 0.001$ y $p = 0.003$ respectivamente).



* Porcentaje de variación respecto al basal significativo para FEV1, R5 y R20 en pacientes positivos ($p < 0.001$)

Figura 30. Mediana de variación final en FEV1, R5 y R20 en sujetos con prueba de metacolina positiva y negativa.

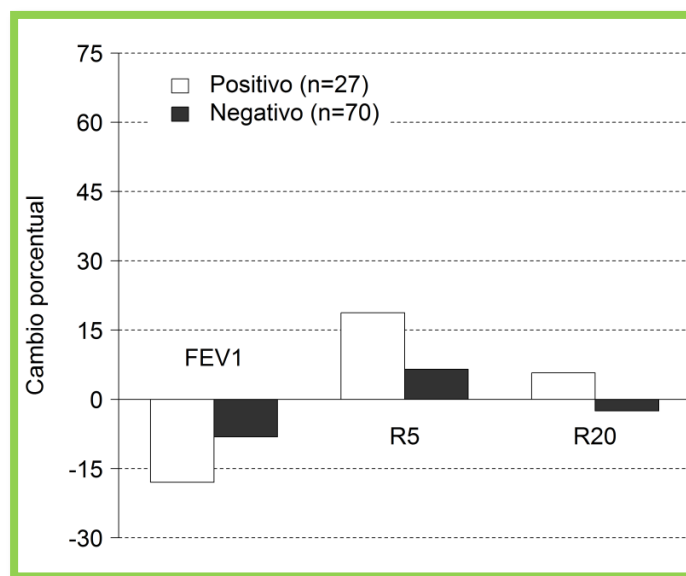


* Porcentaje de cambio de positivo versus negativos significativo para FEV1, R5 y R20 ($p < 0.005$)

Figura 31. Porcentaje de cambios en FEV1, R5 y R20 en sujetos con prueba de metacolina positiva y negativa.

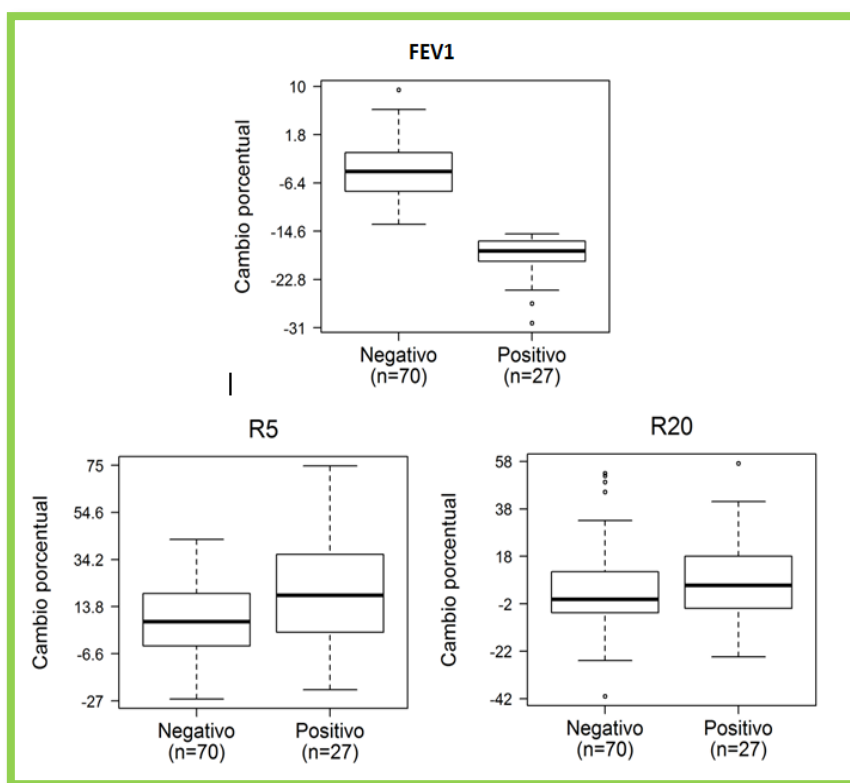
B. Manitol

Del grupo de sujetos con prueba de manitol positiva la mediana de caída de FEV1 respecto al basal fue de 17.95% (16.27-19.68), el incremento en R5 fue de 18.8% (2.75-36.4) y de 5.72% (-4-18) para R20, siendo este significativo para R5 ($p<0.001$) mas no para R20 ($p=0.052$). En el caso del grupo de negativos la mediana de caída de FEV1 fue de 4.47% (1.24-7.81) y un incremento de 7.32% (-3.16+-19.44) y 0.12% (-5.78-11.46) para R5 y R20 respectivamente siendo dicha variación significativa solo en el caso de R5 ($p<0.001$) (R20 $p=0.375$). Cuando compararamos el porcentaje de incremento en sujetos positivos versus negativos vemos que éste fue significativo para R5 ($p=0.021$) no siendo así para R20 ($p=0.185$)



* Porcentaje de variación respecto al basal significativo para FEV1, y R5 en pacientes positivos ($p < 0.005$)

Figura 32. Mediana de variación final en FEV1, R5 y R20 en sujetos con prueba de manitol positiva y negativa.

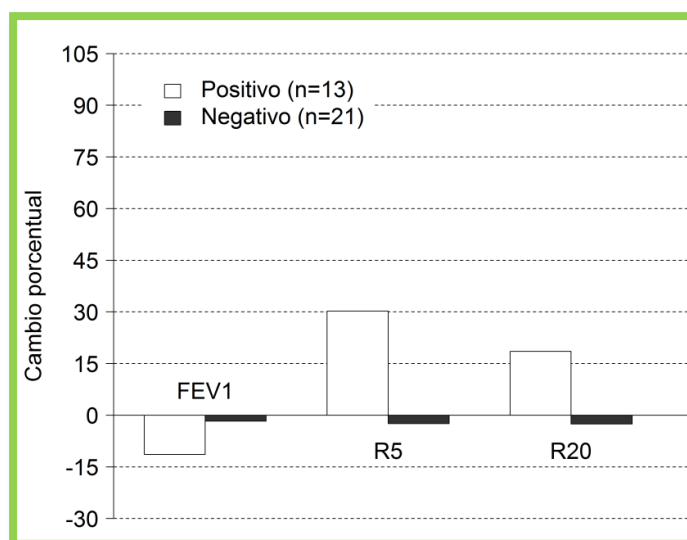


* Porcentaje de cambio de positivo versus negativos significativo para FEV1 y R5 ($p < 0.05$)

Figura 33. Porcentaje de cambios en FEV1, R5 y R20 en sujetos con prueba de manitol positiva y negativa.

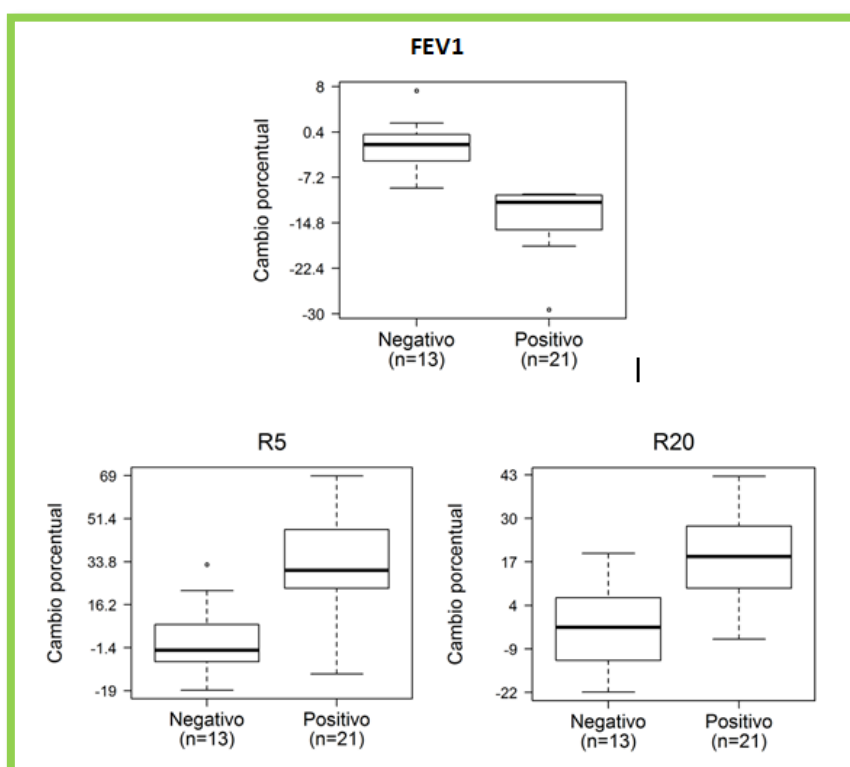
C. Hiperventilación eucápnica voluntaria

Para el grupo de HVE el incremento de las resistencias respecto al basal fue de 30.3 (22.9-47) en R5 y 18.5 (9.14-27.7) en R20 para los sujetos con prueba de HVE positiva y de -2.44 (-7.09-8.06) y -2.54 (-12.5-6.27) para R5 y 20 respectivamente en los sujetos con prueba de HVE negativa. Estas diferencias fueron significativas solo en el grupo de positivos para ambos parámetros (R5 $p=0.003$ y R20 $p=0.005$) no siendo así en el grupo negativo (R5 $p=0.838$ y R20 $p=0.455$). El incremento de resistencia en el grupo de positivos versus negativos fue significativo tanto para R5 como R20 ($p<0.001$)



* Porcentaje de variación respecto al basal significativo para FEV1, R5 y R20 en pacientes positivos ($p \leq 0.005$)

Figura 34. Mediana de variación final en FEV1, R5 y R20 en sujetos con prueba de manitol positiva y negativa.



* Porcentaje de cambio de positivo versus negativos significativo para FEV1, R5 y R20 ($p \leq 0.001$)

Figura 35. Porcentaje de cambios en FEV1, R5 y R20 en sujetos con prueba de HEV positiva y negativa.

DISCUSIÓN

Como se comentó antes, el asma es una de las enfermedades crónicas más comunes de la infancia (3, 6). La capacidad de medir objetivamente la función pulmonar, así como de diagnosticar y evaluar la gravedad del asma es crucial para un adecuado manejo del asma pediátrica (1, 2, 32).

La hiperreactividad bronquial es una característica distintiva del asma (92), pero su valoración suele estar limitada a niños mayores o adultos, quienes son capaces de realizar correctamente las maniobras de espirometría. La medición de los cambios en el FEV1 sigue siendo la principal medida y el estándar de oro para medir la hiperreactividad bronquial. Sin embargo, en los niños pequeños es difícil obtener una curva de volumen de flujo reproducible en todas las etapas de las pruebas de provocación bronquial.

La oscilometría de impulsos tiene una gran capacidad diagnóstica para detectar obstrucción del flujo aéreo, reversibilidad y según algunos estudios hiperreactividad bronquial. Ha demostrado ser de gran utilidad diagnóstica tanto en adultos como en niños. Desde el punto de vista técnico es muy útil principalmente en niños, ya que se requiere menor colaboración por parte del paciente que con las pruebas habituales (36, 52). Por lo tanto, la oscilometría podría ser una alternativa prometedora.

Por ello se decidió determinar la efectividad de la oscilometría de impulso como una técnica no invasiva para evaluar la hiperreactividad bronquial en niños comparada con la espirometría.

Sobre la provocación bronquial inespecífica por métodos directos e indirectos nuestra serie se realizó con los pacientes del día a día que acudieron a consulta durante el periodo de estudio y que cumplían los criterios de inclusión, con lo que se disminuye el sesgo de selección. A pesar de esto, una de las principales limitaciones del estudio es el pequeño tamaño muestral de pacientes del grupo de hiperventilación eucapnica, así como el grupo de controles negativos. El reducido tamaño muestral puede llevar a una pérdida de potencia estadística, de precisión en las estimaciones analizadas y capacidad de generalización de los resultados. Pensamos que, a pesar de esto, debido a que no existen en la actualidad muchas publicaciones al respecto y siendo nuestra serie una de las que cuenta con mayor número de pacientes y la única en España, los resultados del presente estudio nos ayudarán a establecer la utilidad de los diferentes parámetros de IOS para demostrar obstrucción bronquial. Cabe destacar que si bien el tamaño muestral de HVE es pequeño, es el único estudio en niños que utiliza la IOS para valorar HRB por este método.

Dado que son pocos los estudios que comparan espirometría y oscilometría de impulso en la realización de pruebas de provocación bronquial en niños, habiendo solo uno que usa

manitol y ninguno con HVE, se usaran algunas referencias en adulto y otros que en vez de IOS utilizaron FOT para medir la resistencia y reactancia del árbol bronquial. Algunos estudios sugiere que los dos métodos producen medidas similares pero no idénticas de Rrs y Xrs (127).

Para una mejor comprensión del estudio, seguiremos en la discusión el esquema presentado en los resultados, enfatizando aquellos que nos permiten responder nuestros objetivos.

I. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

Nuestra serie compuesta por 190 niños (156 con sospecha de asma y 34 controles), es la tercera más grande en número de pacientes descrita, después de la de Yoon et al.(115) con 362 niños (144 pacientes y 218 controles) y la de Bailly et al.(116) con 227 niños (72 asmáticos, 122 con síntomas respiratorios inespecíficos y 33 con rinitis alérgica), aunque este último sólo realizó dos mediciones de IOS durante la prueba de provocación (una basal y una inmediatamente después de la caída del 20% del FEV1 o después de la última dosis de metacolina administrada) lo cual podría considerarse como un sesgo metodológico.

Como está descrito en niños (128) la prevalencia de asma en varones fue mayor que la de mujeres en nuestro estudio.

II. DESCRIPCION DE LAS PRUEBAS DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL

A. Eficacia diagnóstica de las pruebas de provocación bronquial

De aquellos sujetos a quienes se les realizaron provocación bronquial con metacolina y conjuntamente con manitol o HVE, la metacolina mostró un mayor número de pacientes con síntomas sugerentes de asma con respuesta positiva a dicha prueba, lo cual demuestra una mayor fiabilidad de la metacolina respecto a las otras dos pruebas en la detección de HRB, este hallazgo discrepa con el de Anderson et al.(129) que encontró una sensibilidad y especificidad igual para manitol y metacolina en el diagnóstico de broncoconstricción inducida por ejercicio, pero concuerda con lo descrito previamente por Andregnete et al. (103) quien indica que la metacolina es una prueba más sensible que el manitol para el estudio de asma en niños y con Sue-Chu et al.(130) quien señala que en adultos deportistas la metacolina fue más sensible que el manitol o adenosina para detectar HRB.

En nuestra serie el manitol fue capaz de detectar 44.68% de pacientes con metacolina positiva, en tanto que la metacolina detectó un 96% de los pacientes con

manitol positivo, en contrapuesta al estudio realizado por Anderson et al. (129) donde los porcentajes fueron de 68 y 62% respectivamente. Arochena et al. (131) encontraron que 57% de pacientes con metacolina positiva fueron detectados por manitol en tanto que el 100% de los pacientes con manitol positivo fueron detectados también por metacolina, lo cual es similar a nuestros resultados.

De 17 pacientes sometidos a HVE y manitol 8 tuvieron al menos una prueba positiva, de estos el 50% dio un resultado positivo por ambos métodos, porcentaje algo menor al descrito por Brannan et al.(132) quien reportó que de 36 pacientes asmáticos 28 (77%) pacientes fueron positivos para manitol e HVE.

B. Variación de los parámetros de oscilometría y del FEV1 en la espirometría

Como era de esperar, al igual que el porcentaje de variación máxima del FEV1 en la espirometría, la mediana del porcentaje de variación en todos los parámetros de oscilometría fue mayor en aquellos pacientes con una provocación bronquial positiva que en los que tuvieron un resultado negativo. Estos resultados concuerdan con lo descrito en la literatura (111, 116, 118, 122, 133, 134)

En tanto el FEV1 disminuye en caso de hiperreactividad bronquial, la impedancia (Z5), resistencias (R5, R10, R20), AX y Fres aumentan, y las reactancias (X5, X10, X15) también disminuyen. Se observó que los distintos agentes broncoconstrictores (metacolina, manitol y aire seco) no inducen el mismo porcentaje de variación medido por espirometría que por oscilometría.

Debido a la distribución asimétrica de los porcentajes de variación de los parámetros oscilométricos y FEV1 se decidió utilizar las medianas de éstos. Los pacientes con prueba de metacolina positiva mostraron una caída del FEV1 de 23,28% y de X5 de 105,71% y un aumento de R5 de 43.05%, R20 de 8.88%, AX de 168,65 y Fres de 23.02. Los estudio de Short et al. (135) presentan resultados similares a los nuestros aunque fue realizado en adultos y se utilizaron medias para la descripción de los mismos; además en los trabajos de Schulze (111), Vink (112) y Mansur (133), los resultados presentan una ligera diferencia, ya que describen porcentajes de variación en los parámetros oscilométricos aún mayores a los nuestros.

En el grupo de pacientes con manitol positivo la mediana de variación del FEV1 fue 17.95% y de 18.75% para R5, esta variación en R5 es inferior a la descrita por Horsman et al. (118) quien encuentra medias de 18,4% para FEV1 y 34.8% para R5.

Rundell et al.(124) encontraron en adultos con HVE positiva una variación media en FEV1 de 30.7%, R5 70.3%, X5 175% y AX 567, los cuales son muy superiores a los de nuestra serie (FEV1 11.37%, R5 28.21%, X5 41.22%, AX 90.04%).

III. RELACIÓN ENTRE LA CAÍDA DE FEV1 Y LOS DISTINTOS PARÁMETROS DE LA OSCILOMETRÍA DE IMPULSOS

A. Correlación entre la variación de los parámetros de oscilometría y la caída del FEV1 en la espirometría

La correlación entre los cambios inducidos por la metacolina en el “Gold standard” FEV1 y los parámetros de la IOS, expresados como porcentaje de cambio, se mostraron en la tabla 14. La caída de FEV1 se correlacionó significativamente con estos parámetros, siendo Z5, R5, X5, X10 y AX los que mostraron una correlación más alta (Coef. Spearman $>0,60$). Este hallazgo no está de acuerdo con: (i) Mansur y Bailly (116, 133) quienes no observaron correlación entre los cambios en la espirometría y R5, mientras que X5 mostraba una débil, pero estadísticamente significativa, correlación con FEV1; (ii) Bouaziz (136) quien no encontró correlación entre los cambios en FEV1 y X6, R6 y solo una pequeña correlación con los cambios en X12 y R12. Sin embargo, nuestros hallazgos son semejantes a los de Vink et al. (112) quien reportó una correlación alta de las resistencias y reactancias con FEV1 excepto X35.

En el grupo de manitol observamos una correlación débil, aunque significativa, de los parámetros de oscilometría y la caída de FEV1, resultados totalmente opuestos a los encontrados por McClean et al. (119) quien describe una fuerte correlación de la hiperrespuesta bronquial medida por FOT y espirometría, Horsman et al. (118) también detallaron una correlación significativa entre los cambios de FEV1 con R5, mas no con R20 (Coef. Pearson 0.73, p 0.003 y 0.07, p 0081 respectivamente).

Nuestros resultados son consistentes con datos previos que muestran una correlación significativa entre la caída de FEV1 y porcentaje de cambio en Z5, R5, X5, AX y Fres durante la prueba de hiperventilación eucápnica voluntaria (124, 134, 137), Evans et al. (121) observaron que el cambio en la función de las vías respiratorias medido por oscilometría y espirometría después de la provocación bronquial con aire frío y ejercicio tenían una buena correlación, sin embargo, dicha correlación no fue descrita para FEV1 sino entre FEF50 y los parámetros oscilométricos (R5 y Fres en el caso de la prueba con aire frío y X5 en el caso del test de ejercicio). Además Lee et al.(122) encontraron una buena correlación de la variación en las mediciones por oscilometría y FEV1 durante el test de ejercicio, al contrario de Arshi et al.(120) quien reportó que en pacientes con rinitis alérgica sometidos a provocación bronquial con ejercicio no hubo correlación entre oscilometría y espirometría.

B. Capacidad de cada parámetro de oscilometría para detectar la obstrucción bronquial basada en los valores de FEV1.

La relación entre ambos métodos se expresa tanto por la sensibilidad y especificidad (figura 20) como por el área bajo la curva ROC (tabla 17 y figura 20)

En nuestra serie vemos que R5, X5 y AX son los parámetros que tienen mayor capacidad para detectar pacientes con HRB definida por la caída de FEV1 en cualquiera de los tres métodos estudiados.

La resistencia medida a 5Hz (R5)(AUC= 0.89) muestra un discreto poder discriminatorio mayor que el de X5 (AUC 0.88) y Ax (0.86) para detectar pruebas positivas a metacolina, en concordancia con Vink et al.(112) quien sugiere que R5 tiene una destreza mayor que R10 y PEF para valorar cambios en FEV1 durante la provocación con metacolina. Estos resultados difieren de los descritos por Schulze y Bailly (111, 116), quienes encontraron que X5 tenía un mejor poder discriminatorio respecto a los otros parámetros de oscilometría. Esta diferencia podría justificarse porque X5 fue valorada en números absolutos y no en porcentajes de variación, además la reactancia es altamente dependiente de las frecuencias de oscilación y de la edad del paciente y el estudio realizado por Schulze et al. fue en preescolares (media de edad 5.3 ± 0.9), mientras que el nuestro y el de Vink se realizó en una población con un rango de edad mayor (media 10 ± 3.1 y 10.5 ± 3.5 respectivamente). No obstante, cuando hicimos un análisis ajustado por edad para el subgrupo de preescolares (edad media 5.6 ± 0.8) también hallamos un predominio de la capacidad de X5 (AUC 0.92) sobre R5 y AX (AUC 0.91 y 0.85) para discriminar entre positivos y negativos a metacolina.

El estudio de McClean et al. (119) valoró la respuesta a manitol de 67 adultos mediante FOT a una frecuencia de oscilación de 6 Hz y encontró que la reactancia a baja frecuencia (X6) tenía un discreto predominio en la capacidad de detectar pacientes positivos a manitol. Lee et al.(122) estudió la respuesta al test de ejercicio medida por IOS en 47 jóvenes asmáticos y halló que R5 y AX eran capaces de detectar HRB, aunque R5 tenía una mayor capacidad. Asimismo, Malberg et al.(123) publicaron un estudio que evaluó las respuestas inducidas por el ejercicio en la impedancia respiratoria, medido por IOS, en una muestra de 130 niños preescolares con sibilantes, donde el cambio en Rrs5 distinguió a los niños con sibilantes de los sujetos control más eficazmente que el cambio en Xrs5 o Fres.

En nuestros grupos de manitol e HVE, AX mostró un mayor poder para discriminar entre positivos y negativos. Para valorar esta diferencia con otros datos de la literatura, hay que tener en cuenta que McClean valoró la respuesta a manitol midiendo la capacitancia y reactancia mediante FOT, pero no la resistencia. En el caso de Lee y Malberg, si bien se valoró la respuesta a la provocación bronquial mediante IOS, ambos usaron el test de ejercicio como estímulo broncoconstrictor.

IV. ESTIMACIÓN DE LOS PUNTOS DE CORTE DE LOS PARÁMETROS DE OSCILOMETRIA EN LAS DISTINTAS PRUEBAS DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL

A. Selección de punto de corte más óptimo en nuestra serie para cada parámetro de oscilometría

A través de las curvas ROC se obtuvo diferentes puntos de corte que proporcionaron diferentes valores de sensibilidad y especificidad, de los cuales se tomó el punto más óptimo para cada parámetro y cada prueba, como se puede ver en el apéndice de resultados (tablas 18-20).

El análisis ROC y el estudio de correlación de los porcentajes de variación post provocación bronquial de los parámetros de oscilometría en relación a la caída de FEV1, nos ha permitido identificar que R5, X5 y AX son mediciones aceptables para el diagnóstico de hiperreactividad bronquial.

Así en la tabla 42 se muestran los puntos de corte óptimos de nuestra serie para dichos parámetros, junto a su sensibilidad y especificidad, comparados con los de la literatura (111, 112, 115-119, 123, 124, 135).

La disparidad en los puntos de corte se podría justificar a la diferencia de tamaño muestral así como a la selección de la misma, ya que algunos tienen en cuenta el uso de controles, otros valoran solo pacientes con diagnóstico de asma previo y otros con síntomas sugerentes de asma; además de la diversidad de grupos etarios incluidos. También observamos que algunos autores se refieren al punto de corte en la reactancia por valores absolutos, esto debido a que como X5 tiene un valor negativo ellos consideraron que el porcentaje de cambio podría ser un número irreal (111, 112).

Autor	Población (N)	Pruebas comparadas	Punto de corte óptimo		
			Sensibilidad R5	Especificidad X5	AX
Metacolina					
Propio	Niños (171)	IOS vs Espiro.	22 89 / 85	41 91 / 82	82 83 / 80
Vink et al.	Niños (19)	IOS vs Espiro.	50 63 / 89	ND	ND
Shulze et al.	Niños (48)	IOS vs Espiro.	40-45 72 / 73	*	ND
Yoon et al.	Niños (362)	IOS vs Espiro.	25 57 / 65	78 ‡ 68 / 72	ND
Kim et al.	Niños (103)	IOS vs Espiro.	ND	70 68 / 83	ND
Bailly et al.	Niños (227)	IOS vs Espiro.	ND	50 36 / 85	ND
Short et al.	Adultos (18)	IOS vs Espiro.	30 ND	ND	ND
Manitol					
Propio	Niños (98)	IOS vs Espiro.	18 96 / 80	21 96 / 70	40 85 / 86
Horsman	Niños (16)	IOS vs Espiro.	25 ND	ND	ND
McClean	Adultos (67)	FOT vs Espiro	27.3 ¥ 77 / 88	**	ND
HVE					
Propio	Niños (35)	IOS vs Espiro.	23 100 / 92	29 81 / 93	40 100 / 86
Rundel et al.	Adultos (20)	IOS vs Espiro.	50 90 / 80	90 80 / 80	300 80 / 67
Malmberg et al.	Niños (130)	IOS sola post-ejercicio	30 62 / 94	84 ND	ND

* Punto de corte para X5 en valores absolutos = 0.69 kPa/L/s (80% sensibilidad y 76% especificidad)

‡ Punto de corte para X5 en valores absolutos = 0.17 kPa/L/s (72% sensibilidad y 71% especificidad)

¥ Valor corresponde a porcentaje de cambio de la conductancia un recíproco de la resistencia valorado

** Punto de corte para X5 en valores absolutos = 0.89cmH₂O/L/s (87% sensibilidad y 88% especificidad)

Tabla 42. Puntos de corte en oscilometría descritos en la literatura para las diferentes pruebas de provocación bronquial

B. Determinación de la concentración de metacolina necesaria para producir una respuesta positiva, según los distintos puntos de corte de R5, X5 y AX

La hiperreactividad de las vías respiratorias en respuesta a la metacolina se expresa normalmente como la concentración o dosis de metacolina que genera una caída del 20%, en relación al basal, en el FEV1 (PC20-FEV1 o PD20-FEV1) medido por espirometría. Sin embargo, no hay acuerdo sobre el punto de corte óptimo de PC o PD por oscilometría (36). En este estudio decidimos calcular el PC correspondiente a los parámetros de oscilometría que mostraron una mejor correlación con FEV1, para ello usamos como punto de corte los obtenidos en nuestra serie y algunos de los descritos en la literatura. Así PC20-FEV1, PC50-R5, PC40-R5, PC35-R5, PC30-R5, PC22-R5, la PC80-X5, PC70-X5, PC50-X5, PC41-X5, PC35-X5, PC82-AX, PC70-AX, PC50-AX y PC40-AX, como variables indicadoras de hiperrespuesta, fueron comparadas.

Se objetivó una correlación significativa entre PC20-FEV1 y los valores de PC obtenidos mediante medición de R5, X5 y AX, en concordancia a estudios previos. Duiverman et al.(113) fue el primero en describir una fuerte correlación entre PD20-FEV1 y PD40-R6 en niños asmáticos de 9-16 años usando FOT para el seguimiento de metacolina, hallazgo reiterado por Broeders et al. y Shulze et al. (111, 138), este último haciendo uso de IOS para medir la resistencia del árbol bronquial. Yoon et al. y Kim et al. (115, 117) concluyeron que PC78-X5 y PC70-X5, respectivamente, eran comparables a PC20-FEV1. No hay estudios que apoyen o contradigan el uso de AX para calcular la concentración o dosis de metacolina que genere una hiperrespuesta bronquial.

La sensibilidad y especificidad así como los valores predictivos positivos y negativos fueron semejantes entre PC22-R5, PC41-X5 y PC82-AX; tampoco hubo diferencia significativa en el porcentaje de pacientes detectados como positivos. De los 171 pacientes provocados con metacolina el 77% presentó una caída de al menos el 20% en FEV1, 72.83% un incremento de al menos 40% en R5, 75.14% una caída de al menos 40% en X5 y 69.36% un aumento de al menos 80% en AX. Esto nos sugiere que los tres parámetros usados en una provocación con metacolina podrían ser igual de útiles para realizar diagnóstico de HRB.

La media de pasos necesarios para detectar a los pacientes positivos a metacolina midiendo la caída de FEV1 fue de 4.7 ± 1.6 , pero al utilizar los puntos de corte óptimos obtenidos para oscilometría la media de pasos era significativamente menor (tabla 21). Del mismo modo esta diferencia se puede observar al comparar el número de pacientes detectados en cada paso según PC20-FEV1 vs PC22-R5, PC40-X5 y PC80-AX como se ve en las figuras 21 a 23. La mediana de PC20-FEV1 fue de 0.5mg/ml (0.25-1.52) de metacolina, mientras que la PC22-R5, PC41-X5 y PC82-AX fue de 0.25 (0.13-0.62), 0.21- (0.14-0.67) y 0.24 mg/ml(0.13-0.74) respectivamente, de igual modo utilizando los puntos de corte descritos en estudios previos, se obtuvo concentraciones menores de metacolina.

En contraste a nuestros resultados Kim et al.(117) reportó una media de PC70-X5 mayor a la media de PC20-FEV1 (5.3 ± 4.5 vs 4.3 ± 4.7 mg/ml). Sin embargo, hay otros estudios que refrendan nuestros hallazgos. No solo Broders et al. (138) encontró que los valores de la PC20-FEV1 eran 2.2 dosis más altas en comparación con la PC40-R6. Si no también Shulze et al. y Snashall et al.(111, 139) observaron que usando IOS la reacción positiva se obtenía con concentraciones más bajas de metacolina e histamina que al utilizar FEV1. Además Mansur et al. y Vink et al.(112, 133) hallaron que el incremento en R5 precedía a la caída de FEV1.

Estos hallazgos nos sugieren que con el uso de la IOS en la prueba de broncoprovocación, se requieren concentraciones más bajas de metacolina para inducir una respuesta broncoconstrictora.

C. Determinación de la dosis de manitol necesaria para producir una respuesta positiva, según los distintos puntos de corte de R5, X5 y AX

En el manitol la respuesta bronquial se expresa normalmente como la dosis de metacolina que genera una caída del 15%, en relación al basal, en el FEV1 (PD15-FEV1) medido por espirometría. No hay estudios que describan el cálculo de PD utilizando la IOS durante la realización del manitol. Usando los punto de corte obtenidos en nuestra serie y algunos de los descritos en la literatura comparamos PD15-FEV1, PD50-R5, PD40-R5, PD35-R5, PD25-R5, PD18-R5, PD80-X5, PD70-X5, PD50-X5, PD40-X5, PD30-X5, PD21-X5 y PD80-AX, PD70-AX, PD50-AX y PD40-AX como variables indicadoras de hiperrespuesta bronquial.

Utilizando nuestros puntos de corte en los parámetros de IOS el número de pacientes detectados como positivos a la prueba de manitol fue más del doble que si usábamos el FEV1 como marcador de positividad. La correlación entre la dosis de manitol obtenida al calcular PD15-FEV1 versus PD18-R5, PD21-X5 y PD40-AX fue de moderada a baja, aunque significativa. Utilizando el punto de corte descrito por Horsman et al. para R5, calculamos la PD25-R5 obteniéndose una correlación moderada con la PD15-FEV, y un número de pacientes positivos mayor al encontrado con PD15-FEV pero menor que con PD18-R5. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo fue el mismo para PD18-R5 y PD25-R5 (44, 81, 48 y 79% respectivamente). La correlación a entre los diferentes PD de X5 y AX con el PD15-FEV1, fue mínima, por lo que creemos que en manitol los cambios en X5 y AX podrían tener un uso menor en el cálculo de la dosis que genera una respuesta positiva.

Por otro lado, hemos demostrado que los aumentos de al menos 18% en R5, 21% en X5 y 40% en AX precedieron a la respuesta en el FEV1 a dosis significativamente más bajas de manitol, así como también se observa, un número de pasos significativamente

menor al usar los parámetros de oscilometría en comparación al FEV1 para detectar pacientes con prueba positiva (tabla 22, 30-34 y figuras 24-26).

Al igual que con la metacolina estos resultados apoyan la posibilidad que usando la IOS para valorar provocación bronquial con manitol, se requiera una concentración menor y por ende un número menor de pasos para inducir una respuesta broncoconstrictora.

D. Determinación del tiempo de seguimiento en HVE para dar una respuesta positiva, según los distintos puntos de corte de R5, X5 y AX

En el caso de la HVE, si bien observamos que el tiempo de seguimiento con para detectar los casos sería menor con oscilometría en comparación con espirometría, esta diferencia no es estadísticamente significativa; probablemente debido al reducido número de pacientes.

V. VALORACIÓN DE BRONCOCONSTRICCIÓN PROXIMAL Y PERIFÉRICA

En las tres pruebas de provocación bronquial valoradas encontramos que los pacientes con resultado positivo presentaron un aumento significativo de FEV1 y R5 respecto al valor basal, en tanto que R20 mostro un incremento significativo solo en metacolina e HVE. Del mismo modo observamos un incremento significativo de R5 en los pacientes con provocación bronquial positiva versus los que tuvieron un resultado negativo, en el caso de R20 este incremento fue significativo solo en el grupo de metacolina e HVE.

A diferencia de la metacolina e HVE, el incremento de resistencias entre pacientes con prueba de manitol positiva y negativa fue significativamente mayor en R5 (19.72%) que en R20 (7.72%), esta diferencia indica que el manitol tiene poco efecto sobre los cambios en la resistencia dependientes de alta frecuencia (R20), que son los que permiten la valoración de la vía aérea central. La medida de R5 incluye la resistencia de las vías respiratorias central y periférica. La ausencia de cambios significativos en R20 y el aumento de la resistencia R5 sugieren que la obstrucción del flujo aéreo causada por el manitol se debe principalmente al aumento de la resistencia periférica de las vías respiratorias.

Estos hallazgos concuerdan con Horsman et al.(118), quien en su estudio de 16 niños y jóvenes asmáticos, reporto que sus pacientes con prueba de manitol positiva el

incremento en R5 era significativamente mayor comparado con el de R20, igualmente Aronsson et al.(140) publicó que una respuesta positiva a manitol podría involucra a la vía respiratoria periférica. Por otro lado Segal et al. (141) encontró una variación de las resistencias a predominio distal tras la administración de metacolina, además sugirió que la reactividad en la vía distal podría estar a la presencia de síntomas como respuesta a la metacolina en aquellos pacientes que no mostraron variación del FEV1.

CONCLUSIONES

1. La oscilometría de impulsos es comparable con la espirometría forzada en la valoración de hiperreactividad bronquial tras provocación bronquial inespecífica en niños con sospecha de asma
2. La eficacia diagnóstica de la metacolina es mayor a la de manitol e hiperventilación eucápnica. Además, la positividad de una prueba con manitol es muy similar a la de la prueba de HVE.
3. Los cambios en los parámetros de la oscilometría de impulso muestran una correlación significativa con la caída de FEV1. Los pacientes con prueba de provocación positiva presentan un incremento de R5y AX y una caída de X5, siendo estos porcentajes de variación mayores a los del FEV1.
4. Los parámetros de la IOS más apropiados para la detección de hiperreactividad bronquial en las pruebas de broncoprovocación no específica son R5, X5 y AX.
5. Un incremento $\geq 22\%$ de R5, una disminución $\geq 41\%$ de X5 y un aumento $\geq 82\%$ de AX indican una prueba de metacolina positiva, siendo estos equiparables a la caída del 20% del FEV1.
6. Un incremento $\geq 18\%$ de R5, una disminución $\geq 21\%$ de X5 y un aumento $\geq 40\%$ de AX indican una prueba de manitol positiva, siendo estos equiparables a la caída del 15% del FEV1.
7. Un incremento $\geq 23\%$ de R5, una disminución $\geq 29\%$ de X5 y un aumento $\geq 40\%$ de AX indican una prueba de HVE positiva, siendo estos equiparables a la caída del 10% del FEV1.
8. La oscilometría de impulsos usada en el seguimiento del test de metacolina muestra una sensibilidad y especificidad para R5, X5 y AX de 85%-71%, 87%-69% y 83%-78%, respectivamente. Asimismo, en el manitol para R5, X5 y AX es de 81%-44%, 78%-41% y 70%-49%. Finalmente, en la HVE es de 69%-90%, 69%-86% y 54%-90% para R5, X5 y AX, respectivamente.
9. Durante las pruebas de provocación bronquial los cambios en la oscilometría de impulsos preceden a la caída de FEV1.
10. En la prueba de manitol, la oscilometría de impulsos detectó un incremento de la resistencia a predominio de la vía aérea distal, hallazgo no demostrado en los grupos de metacolina e HVE.

1. Plaza Moral V. [GEMA(4.0). Guidelines for Asthma Management]. Arch Bronconeumol. 2015;51 Suppl 1:2-54.
2. Global Initiative for Asthma . Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2015. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf2015. Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf.
3. Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Canonica GW, Cruz AA, Kaliner MA, et al. State of world allergy report 2008: allergy and chronic respiratory diseases. World Allergy Organ J. 2008;1(6 Suppl):S4-S17.
4. Bousquet J, Dahl R, Khaltayev N. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. Eur Respir J. 2007;29(2):233-9.
5. Vargas-Becerra M. Epidemiología del Asma. Neumol y Cia Tórax. 2009;68:91-7.
6. Carvajal-Uruena I, Garcia-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suarez-Varela M, Garcia de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. [Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain]. Arch Bronconeumol. 2005;41(12):659-66.
7. Gellar L, Druker S, Osganian SK, Gapinski MA, Lapelle N, Pbert L. Exploratory research to design a school nurse-delivered intervention to treat adolescent overweight and obesity. J Nutr Educ Behav. 2012;44(1):46-54.
8. Wuthrich B. [Epidemiology of allergies in Switzerland]. Ther Umsch. 2001;58(5):253-8.
9. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir J. 1994;7(5):954-60.
10. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plana E, Muniozguren N, Martinez-Moratalla J, et al. [Changes in the prevalence of asthma in the Spanish cohort of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS-II)]. Arch Bronconeumol. 2007;43(8):425-30.
11. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir J. 1998;12(2):315-35.
12. Garcia-Marcos L, Quiros AB, Hernandez GG, Guillen-Grima F, Diaz CG, Urena IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. Allergy. 2004;59(12):1301-7.
13. Sanchez-Bahillo M, Garcia-Marcos L, Perez-Fernandez V, Martinez-Torres AE, Sanchez-Solis M. [Trends in asthma mortality in Spain from 1960 to 2005]. Arch Bronconeumol. 2009;45(3):123-8.
14. Luks VP, Vandemheen KL, Aaron SD. Confirmation of asthma in an era of overdiagnosis. Eur Respir J. 2010;36(2):255-60.
15. Hill VL, Wood PR. Asthma epidemiology, pathophysiology, and initial evaluation. Pediatr Rev. 2009;30(9):331-5; quiz 5-6.
16. Holleman DR, Jr., Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? JAMA. 1995;273(4):313-9.
17. Sistek D, Tschopp JM, Schindler C, Brutsche M, Ackermann-Liebrich U, Perruchoud AP, et al. Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Eur Respir J. 2001;17(2):214-9.

18. Matsuoka H, Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, et al. Inflammatory subtypes in cough-variant asthma: association with maintenance doses of inhaled corticosteroids. *Chest*. 2010;138(6):1418-25.
19. Irwin RS. Assessing cough severity and efficacy of therapy in clinical research: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):232S-7S.
20. Martinez-Moragon E, Perpina M, Belloch A, de Diego A, Martinez-Frances ME. [Asthma patients' perception of dyspnea during acute bronchoconstriction]. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(2):67-73.
21. Shen H, Hua W, Wang P, Li W. A new phenotype of asthma: chest tightness as the sole presenting manifestation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(3):226-7.
22. Zhong N. Chest tightness variant asthma: deja vu all over again. *J Thorac Dis*. 2014;6(5):407-8.
23. Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med*. 2003;24(2):160-9.
24. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716-25.
25. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(1):44-50.
26. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008;32(4):1096-110.
27. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(5):573-8.
28. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):661-75; quiz 76.
29. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5(2):155-61.
30. British Thoracic S, Scottish Intercollegiate Guidelines N. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2014;69 Suppl 1:1-192.
31. Brasier AR. Heterogeneity in asthma. New York: Springer; 2014. 75-80 p.
32. Delgado J, Quirce, S. Conceptos generales. Objetivos clínicos del uso de pruebas complementarias en el Asma. In: Delgado J, Quirce, S., editor. *Pruebas de función pulmonar e inflamación bronquial en el asma*. Madrid: SEAIC; 2012. p. 9-21.
33. Garcia-Rio F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013;49(9):388-401.
34. Rojo A. Protocolo espirometría forzada-Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC): Comité enfermería SEAIC; 2012 [11-18-2016]. Available from: www.seaic.org/wp-content/plugins/download.../download.php?id...espirometria.pdf.
35. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
36. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1304-45.
37. Cardena R, Giménez M.J. Espirometría y prueba broncodilatadora. *Pruebas de función pulmonar e inflamación bronquial en el asma*. Madrid: SEAIC; 2012. p. 23-33.
38. Christmann M, Erffa S, Rosewich M, Rose MA, Schulze J, Zielen S. [The repeatability of forced expiratory manoeuvres in 4- to 6-year-old children with intermittent bronchial asthma in healthy and in exacerbated status]. *Pneumologie*. 2010;64(12):745-51.

39. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(10):1152-9.
40. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68.
41. Carvajal I, Blanco JE. Espirometría forzada. . In: Exlibris, editor. En: AEPap ed Curso de Actualización Pediatría 2005 Madrid 2005. p. 201-16.
42. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not < 70%. *Chest*. 2007;131(2):349-55.
43. Drewek R, Garber E, Stanclik S, Simpson P, Nugent M, Gershan W. The FEF25-75 and its decline as a predictor of methacholine responsiveness in children. *J Asthma*. 2009;46(4):375-81.
44. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-61.
45. Rodríguez M, Pérez, C., Pascual M. J. Clínica y diagnóstico del asma. *Tratado de Alergología* 2º ed: SEAIC; 2015. p. 607-21.
46. Olaguibel JM. Long-term benefits of specific immunotherapy (SIT). *Drugs Today (Barc)*. 2008;44 Suppl B:39-41.
47. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A, et al. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(3):231-7.
48. Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al. [Forced spirometry in healthy preschool children]. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(1):3-11.
49. Asensi MT, Castillo J.A., Esteller M. . Diagnóstico del asma. *El Pediatra de Atención Primaria y el Diagnóstico de Asma*. Documentos técnicos del GVR 2012. Available from: <http://aepap.org/grupos/grupo-de-vias-respiratorias>
50. García E, Caraballo, L. et al. Asma. Enfoque integral y nuevas tendencias. 2º ed. Colombia: Editorial médica Panamericana; 2014.
51. Rodríguez M. Registro de flujo espiratorio máximo. In: Delgado J, Quirce, S., editor. *Pruebas de función pulmonar e inflamación bronquial en el asma*. Madrid: SEAIC; 2012. p. 35-54.
52. Álvarez Puebla MJ, García Río F. [Physiology and pathophysiology of the distal airways in asthma]. *Arch Bronconeumol*. 2011;47 Suppl 2:10-6.
53. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67(8):976-97.
54. Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF, Jr. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol*. 1956;8(6):587-94.
55. Meyer R. Oscilometría de impulsos (IOS) en niños. *Neumol Pediatr [Internet]*. 2010; 5(2):[89-95 pp.]. Available from: <http://www.neumologia-pediatrica.cl>.
56. Al-Mutairi SS, Sharma PN, Al-Alawi A, Al-Deen JS. Impulse oscillometry: an alternative modality to the conventional pulmonary function test to categorise obstructive pulmonary disorders. *Clin Exp Med*. 2007;7(2):56-64.
57. Gochicoa-Rangel L, Cantú-González, G., Miguel-Reyes JL, Rodríguez-Moreno L, Torre-Bouscoulet L. . Oscilometría de impulso. Recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax [Internet]*. 2014; 73(2):[138-49 pp.]. Available from: <http://www.medigraphic.com/neumologia>.

58. Shin YH, Yoon JW, Choi SH, Baek JH, Kim HY, Jee HM, et al. Use of impulse oscillometry system in assessment of asthma severity for preschool children. *J Asthma*. 2013;50(2):198-203.
59. Larsen GL, Morgan W, Heldt GP, Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, et al. Impulse oscillometry versus spirometry in a long-term study of controller therapy for pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):861-7 e1.
60. Goldman MD. Clinical application of forced oscillation. *Pulm Pharmacol Ther*. 2001;14(5):341-50.
61. Cavalcanti JV, Lopes AJ, Jansen JM, de Melo PL. Using the forced oscillation technique to evaluate bronchodilator response in healthy volunteers and in asthma patients presenting a verified positive response. *J Bras Pneumol*. 2006;32(2):91-8.
62. Cogswell JJ. Forced oscillation technique for determination of resistance to breathing in children. *Arch Dis Child*. 1973;48(4):259-66.
63. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J*. 2003;22(6):1026-41.
64. Mauer MP, Cummings KR. Impulse oscillometry and respiratory symptoms in World Trade Center responders, 6 years post-9/11. *Lung*. 2010;188(2):107-13.
65. Dencker M, Malmberg LP, Valind S, Thorsson O, Karlsson MK, Pelkonen A, et al. Reference values for respiratory system impedance by using impulse oscillometry in children aged 2-11 years. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006;26(4):247-50.
66. Frei J, Jutla J, Kramer G, Hatzakis GE, Ducharme FM, Davis GM. Impulse oscillometry: reference values in children 100 to 150 cm in height and 3 to 10 years of age. *Chest*. 2005;128(3):1266-73.
67. Gochicoa-Rangel L, Torre-Bouscoulet L, Martinez-Briseno D, Rodriguez-Moreno L, Cantu-Gonzalez G, Vargas MH. Values of impulse oscillometry in healthy mexican children and adolescents. *Respir Care*. 2015;60(1):119-27.
68. Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, Metcalfe DD. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(3):191-9.
69. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1500-6.
70. Rosenfeld M, Allen J, Arets BH, Aurora P, Beydon N, Calogero C, et al. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(2):S1-S11.
71. Song TW, Kim KW, Kim ES, Park JW, Sohn MH, Kim KE. Utility of impulse oscillometry in young children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(8):763-8.
72. Sanchez S. Cap XVIII Particularidades de las pruebas de función pulmonar e inflamación bronquial en el niño. In: Delgado J, Quirce, S., editor. *Pruebas de función pulmonar e inflamación bronquial en el asma*. Madrid: SEAIC; 2012. p. 261-78.
73. Liñán S, Cobos, N., , C. R. Exploración funcional respiratoria Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neumología: Sociedad española de pediatría; 2008. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/3_5.pdf.
74. Loughheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, Liciskai C, Dell SD, Rowe BH, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can Respir J*. 2012;19(2):127-64.
75. Malmstrom K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Sarna S, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Lung function, airway remodelling and inflammation in symptomatic infants: outcome at 3 years. *Thorax*. 2011;66(2):157-62.
76. Paggiaro PL, Chanez P, Holz O, Ind PW, Djukanovic R, Maestrelli P, et al. Sputum induction. *Eur Respir J Suppl*. 2002;37:3s-8s.

77. Pizzichini E, Pizzichini MM, Leigh R, Djukanovic R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. *Eur Respir J Suppl.* 2002;37:9s-18s.
78. Pavord ID, Pizzichini MM, Pizzichini E, Hargreave FE. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax.* 1997;52(6):498-501.
79. Casan P, Burgos F. Pruebas para el estudio de la inflamación de las vías aéreas. Manual SEPAR de procedimientos ed. Barcelona 2007.
80. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006;11(1):54-61.
81. Araujo L, Moreira A, Palmares C, Beltrao M, Fonseca J, Delgado L. Induced sputum in children: success determinants, safety, and cell profiles. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(3):216-21.
82. Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(9):1175-9.
83. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax.* 2002;57(5):383-7.
84. American Thoracic S, European Respiratory S. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(8):912-30.
85. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602-15.
86. See KC, Christiani DC. Normal values and thresholds for the clinical interpretation of exhaled nitric oxide levels in the US general population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010. *Chest.* 2013;143(1):107-16.
87. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(4):453-9.
88. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T, et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(10):1077-82.
89. Bjermer L, Alving K, Diamant Z, Magnussen H, Pavord I, Piacentini G, et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respir Med.* 2014;108(6):830-41.
90. van der Valk RJ, Baraldi E, Stern G, Frey U, de Jongste JC. Daily exhaled nitric oxide measurements and asthma exacerbations in children. *Allergy.* 2012;67(2):265-71.
91. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax.* 2005;60(3):215-8.
92. Perpina Tordera M, Garcia Rio F, Alvarez Gutierrez FJ, Cisneros Serrano C, Compte Torrero L, Entrenas Costa LM, et al. Guidelines for the study of nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2013;49(10):432-46.
93. McGrath KW, Fahy JV. Negative methacholine challenge tests in subjects who report physician-diagnosed asthma. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(1):46-51.
94. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):309-29.
95. Anderson SD. Provocative challenges to help diagnose and monitor asthma: exercise, methacholine, adenosine, and mannitol. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(1):39-45.
96. Cockcroft D, Davis B. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103(5):363-9; quiz 9-72, 400.

97. Bisgaard H, Jensen SM, Bonnelykke K. Interaction between asthma and lung function growth in early life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(11):1183-9.
98. Gomez E, Martin, A. Agentes broncoconstrictores directos. In: Delgado J, Quirce, S., editor. *Pruebas de función pulmonar e inflamación bronquial en el asma*. Madrid: SEAIC; 2012. p. 55-73.
99. Sverrild A, Porsbjerg C, Backer V. The use of inhaled mannitol in the diagnosis and management of asthma. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(1):115-23.
100. Anderson WJ, Lipworth BJ. Relationship of mannitol challenge to methacholine challenge and inflammatory markers in persistent asthmatics receiving inhaled corticosteroids. *Lung*. 2012;190(5):513-21.
101. Barben J, Roberts M, Chew N, Carlin JB, Robertson CF. Repeatability of bronchial responsiveness to mannitol dry powder in children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(6):490-4.
102. Holzer K, Anderson SD, Chan HK, Douglass J. Mannitol as a challenge test to identify exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):534-7.
103. Andregnette-Roscigno V, Fernandez-Nieto M, Del Potro MG, Aguado E, Sastre J. Methacholine is more sensitive than mannitol for evaluation of bronchial hyperresponsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):869-71.
104. Sastre J. Prueba de hiperventilación voluntaria eucápnica con aire seco. In: Delgado J, Quirce, S., editor. *Pruebas de función pulmonar e inflamación bronquial en el asma*. Madrid: SEAIC; 2012. p. 115-21.
105. Kippelen P, Larsson J, Anderson SD, Brannan JD, Delin I, Dahlen B, et al. Acute effects of beclomethasone on hyperpnea-induced bronchoconstriction. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(2):273-80.
106. Sastre B, Fernandez-Nieto M, Rodriguez-Nieto MJ, Aguado E, Sastre J, del Pozo V. Distinctive bronchial inflammation status in athletes: basophils, a new player. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(3):703-11.
107. Brannan JD. Bronchial hyperresponsiveness in the assessment of asthma control: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010;138(2 Suppl):11S-7S.
108. Delacourt C, Lorino H, Fuhrman C, Herve-Guillot M, Reinert P, Harf A, et al. Comparison of the forced oscillation technique and the interrupter technique for assessing airway obstruction and its reversibility in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(6):965-72.
109. Klug B, Bisgaard H. Measurement of lung function in awake 2-4-year-old asthmatic children during methacholine challenge and acute asthma: a comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique, and transcutaneous measurement of oxygen versus whole-body plethysmography. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21(5):290-300.
110. Naji N, Keung E, Kane J, Watson RM, Killian KJ, Gauvreau GM. Comparison of changes in lung function measured by plethymography and IOS after bronchoprovocation. *Respir Med*. 2013;107(4):503-10.
111. Schulze J, Smith HJ, Fuchs J, Herrmann E, Dressler M, Rose MA, et al. Methacholine challenge in young children as evaluated by spirometry and impulse oscillometry. *Respir Med*. 2012;106(5):627-34.
112. Vink GR, Arets HG, van der Laag J, van der Ent CK. Impulse oscillometry: a measure for airway obstruction. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(3):214-9.
113. Duiverman EJ, Neijens HJ, Van der Snee-van Smaalen M, Kerrebijn KF. Comparison of forced oscillometry and forced expirations for measuring dose-related responses to inhaled methacholine in asthmatic children. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1986;22(5):433-6.
114. Kim SM, Haider MA, Milosevic M, Yeung IW. Interindividual variability of arterial impulse response to intravenous injection of nonionic contrast agent (Iohexol) in DCE-CT study. *Med Phys*. 2009;36(10):4791-802.

115. Yoon JW, Shin YH, Jee HM, Chang SJ, Baek JH, Choi SH, et al. Useful marker of oscillatory lung function in methacholine challenge test-comparison of reactance and resistance with dose-response slope. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(6):521-8.
116. Bailly C, Crenesse D, Albertini M. Evaluation of impulse oscillometry during bronchial challenge testing in children. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(12):1209-14.
117. Kim HY, Shin YH, Jung DW, Jee HM, Park HW, Han MY. Resistance and reactance in oscillation lung function reflect basal lung function and bronchial hyperresponsiveness respectively. *Respirology*. 2009;14(7):1035-41.
118. Horsman TA, Duke RK, Davenport PW. Airway response to mannitol challenge in asthmatic children using impulse oscillometry. *J Asthma*. 2009;46(6):600-3.
119. McClean MA, Htun C, King GG, Berend N, Salome CM. Cut-points for response to mannitol challenges using the forced oscillation technique. *Respir Med*. 2011;105(4):533-40.
120. Arshi S, Nabavi M, Babaie D, Bahrami A, Ghalehbaghi B. Exercise induced changes in spirometry and impulse oscillometry measurements in persistent allergic rhinitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2012;11(3):259-66.
121. Evans TM, Rundell KW, Beck KC, Levine AM, Baumann JM. Impulse oscillometry is sensitive to bronchoconstriction after eucapnic voluntary hyperventilation or exercise. *J Asthma*. 2006;43(1):49-55.
122. Lee JH, Lee YW, Shin YS, Jung YH, Hong CS, Park JW. Exercise-induced airway obstruction in young asthmatics measured by impulse oscillometry. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(7):575-81.
123. Malmberg LP, Makela MJ, Mattila PS, Hammaren-Malmi S, Pelkonen AS. Exercise-induced changes in respiratory impedance in young wheezy children and nonatopic controls. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(6):538-44.
124. Rundell KW, Evans TM, Baumann JM, Kertesz MF. Lung function measured by impulse oscillometry and spirometry following eucapnic voluntary hyperventilation. *Can Respir J*. 2005;12(5):257-63.
125. Ficha técnica Osmohale™ polvo para inhalación

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Revisión texto ficha técnica. p.

<https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69945/ft.pdf>.

126. Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM, Eliasson AH, Phillips YY. The refractory period after eucapnic voluntary hyperventilation challenge and its effect on challenge technique. *Chest*. 1995;108(2):419-24.
127. Hellinckx J, Cauberghs M, De Boeck K, Demedts M. Evaluation of impulse oscillation system: comparison with forced oscillation technique and body plethysmography. *Eur Respir J*. 2001;18(3):564-70.
128. Bisgaard H, Szeftler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(8):723-8.
129. Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, Nichols S, Spector SL, Pearlman DS, et al. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir Res*. 2009;10:4.
130. Sue-Chu M, Brannan JD, Anderson SD, Chew N, Bjerner L. Airway hyperresponsiveness to methacholine, adenosine 5-monophosphate, mannitol, eucapnic voluntary hyperpnoea and field exercise challenge in elite cross-country skiers. *Br J Sports Med*. 2010;44(11):827-32.
131. Arochena L, Fernández-Nieto, M, Andregnette, V, García del Potro, M, Aguado, E, Sastre J. Hiperreactividad bronquial en niños deportistas. Comparativa entre distintos métodos diagnósticos. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(4):128-65.
132. Brannan JD, Koskela H, Anderson SD, Chew N. Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(4):1120-6.

133. Mansur AH, Manney S, Ayres JG. Methacholine-induced asthma symptoms correlate with impulse oscillometry but not spirometry. *Respir Med.* 2008;102(1):42-9.
134. Schmekel B, Smith HJ. The diagnostic capacity of forced oscillation and forced expiration techniques in identifying asthma by isocapnic hyperpnoea of cold air. *Eur Respir J.* 1997;10(10):2243-9.
135. Short PM, Anderson WJ, Manoharan A, Lipworth BJ. Usefulness of impulse oscillometry for the assessment of airway hyperresponsiveness in mild-to-moderate adult asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(1):17-20.
136. Bouaziz N, Beyaert C, Gauthier R, Monin P, Peslin R, Marchal F. Respiratory system reactance as an indicator of the intrathoracic airway response to methacholine in children. *Pediatr Pulmonol.* 1996;22(1):7-13.
137. Price OJ, Ansley L, Bikov A, Hull JH. The role of impulse oscillometry in detecting airway dysfunction in athletes. *J Asthma.* 2016;53(1):62-8.
138. Broeders ME, Molema J, Hop WC, Folgering HT. Bronchial challenge, assessed with forced expiratory manoeuvres and airway impedance. *Respir Med.* 2005;99(8):1046-52.
139. Snashall PD, Parker S, Ten Haave P, Simmons D, Noble MI. Use of an impedance meter for measuring airways responsiveness to histamine. *Chest.* 1991;99(5):1183-5.
140. Aronsson D, Tufvesson E, Bjermer L. Comparison of central and peripheral airway involvement before and during methacholine, mannitol and eucapnic hyperventilation challenges in mild asthmatics. *Clin Respir J.* 2011;5(1):10-8.
141. Segal LN, Goldring RM, Oppenheimer BW, Stabile A, Reibman J, Rom WN, et al. Disparity between proximal and distal airway reactivity during methacholine challenge. *COPD.* 2011;8(3):145-52.

ANEXOS

ANEXO 1

Comité Ético de Investigación Clínica

INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

Dr. Javier Becares Martínez, Secretario del COMITE ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA DE LA FUNDACION JIMENEZ DIAZ

CERTIFICA:

Que el CEIC-FJD ha evaluado el estudio referido a continuación y ha decidido:

A P R O B A R

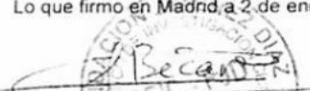
La propuesta para que se realice el Registro Observacional titulado: "Valoración de pruebas de provocación bronquial inespecífica con oscilometría de impulsos", el cual está previsto que sea dirigido por el Dr. Joaquín Sastre Domínguez, en el Servicio de Alergia de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

Además, hace constar que:


- 1 En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente –Real decreto 223/2004 y Decreto 39/94 de la CAM– para que la decisión del citado CEIC sea válida
- 2 El Estudio reúne las normas éticas estándar de nuestra Institución para la realización de este tipo de estudios.
- 3 Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.
- 4 El CEIC-FJD, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas BPC.
- 5 La composición actual del CEIC-FJD es la siguiente:

Dra. Belén Acevedo Marín. *Médico Asistencial*
Dra. M^a Jose Almodovar Carreón. *Farmacéutica de Atención Primaria*
Dra. Carmen Ayuso García. *Médico Asistencial. Miembro Comité de Investigación*
Dr. Javier Becares Martínez. *(Secretario) Farmacéutico de la FJD*
Dra. Miriam Blanco Rodríguez. *Médico Asistencial*
Dra. Macarena Bonilla Porras. *(Vicepresidenta). Farmacéutico de la FJD*
Dr. Emilio Calvo Crespo. *(Presidente) Médico Asistencial*
Dña. Teresa Castillo Sánchez. *DUE*
Dra. Isabel Egocheaga Cabello. *Médico de Atención Primaria*
Dr. Ricardo Fernández Roblas. *Médico Asistencial*
Dr. Yann Izarzugaza Peron. *Médico Asistencial*
Dr. Alberto Lendinez Fornis. *Médico Asistencial*
Dra. Dolores Martínez Pérez. *Médico Asistencial*
D. Manuel Matamoros Fernández. *Lego no vinculado a la Institución*
Dra. María Rosario Noguero Meseguer. *Médico Asistencial*
Dr. Germán Peces Barba Romero. *Médico Asistencial. Miembro Comité de Investigación*
D. Luis Ortega Alba. *Abogado*
Dr. Mauro Javier Oruezabal Moreno. *Médico Asistencial*
Dr. Francisco Javier Ruiz Hornillos. *Médico Asistencial y Miembro Comité Ética Asistencial*
Dra. Olga Sánchez Pernaute. *Médico Asistencial*
Dra. Aranzazu Sancho López. *Farmacóloga Clínica*
Dña. Pilar Soriano de la Fuente. *Lego no vinculado a la Institución*


- 6 Asimismo, hacemos constar que no existe contraprestación económica para el centro ni los investigadores
- Lo que firmo en Madrid a 2 de enero de 2014


Dr. Javier Becares Martínez
Secretario CEIC-FJD

Conocido y conforme:


Verónica García Martínez
Área Gestión Investigación

Vº Bº


Juan Antonio Alvaro de la Parra
Gerente FJD

EO 55/2013

Avda. de las Reyes Católicas, 2 - 28040-Madrid
Teléfono: 91 5443720- e-mail: ceic@fjd.es

ANEXO 2

HOJA DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

Título: VALORACIÓN DE PRUEBAS DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL INESPECÍFICA CON
OSCILOMETRIA DE IMPULSO

Yo.....
..... (Nombre y apellidos)

Padre/madre o apoderado
de:..... (Nombre
y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con: (Nombre del
investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y
sin que esto repercuta en los cuidados médicos de mi hijo y o apoderado

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha:

Firma del padre o apoderado.....

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE/TUTOR

Estudio: VALORACIÓN DE PRUEBAS DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL INESPECÍFICA CON OSCILOMETRIA DE IMPULSOS

INFORMACIÓN: Con esta información pretendemos solicitar su autorización para participar en un estudio clínico para investigar la precisión, repetibilidad y utilidad de las mediciones a través de oscilometría de impulsos durante pruebas de provocación bronquial no específicas.

Las pruebas de provocación bronquial se utilizan para estudiar la hiperreactividad bronquial que es una de las características del asma. Habitualmente el seguimiento de dichas provocaciones se realiza con espirometría, pero dado que esta es una prueba que precisa maniobras forzadas que en ocasiones no son fáciles de realizar por los niños, intentamos poder usar la oscilometría en el seguimiento dado que es una prueba que no necesita gran colaboración por parte del paciente

OBJETIVO: Valorar si la oscilometría podría remplazar a la espirometría en pruebas de provocación bronquial no específica.

METODOLOGIA EMPLEADA: Su hijo será estudiado en nuestra consulta por la metodología habitual de estudio de pacientes con sospecha de asma, dentro de éste estudio se incluye la realización de pruebas de provocación bronquial que consisten en la inhalación de diferentes concentraciones de Metacolina, o Manitol o de aire con muy bajo grado de humedad para evaluar la respuesta de los bronquios mediante el seguimiento de la función pulmonar con espirometría, pero en este estudio añadiremos el seguimiento de dichas provocaciones oscilometría de impulsos.

BENEFICIOS ESPERADOS PARA USTED O LA SOCIEDAD: Los participantes en el estudio no recibirán un beneficio inmediato por su colaboración, pero las investigaciones que se realicen ayudaran en el futuro a mejorar las herramientas de diagnóstico y tratamiento en personas asmáticas

INCOMODIDADES Y RIESGOS DERIVADOS DE ESTE ESTUDIO: cualquiera de estas pruebas requiere de 30 a 60 minutos para su realización y pueden producir diversos grados de espasmo bronquial o crisis asmática, que no suelen constituir ningún problema cediendo rápidamente a la administración de medicamentos inhalados. Excepcionalmente pueden producirse reacciones más que requieran tratamiento broncodilatador.

TRATAMIENTO: Los participantes en el estudio no recibirán ningún tratamiento especial, el médico le recomendará el tratamiento necesario para su proceso

COSTE: Todos los estudios que se realicen no le supondrán ningún costo económico

COMPENSACIÓN: Los participantes de este estudio no recibirán ningún tipo de compensación

CONFIDENCIALIDAD: Debe conocer que todas las partes involucradas en este estudio mantendrán absoluta confidencialidad en cuanto a su identificación y enfermedad que padece. Se cumplirá lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

INVESTIGADOR RESPONSABLE Y MODO DE CONTACTAR: ASEGURESE DE RECIBIR UNA COPIA DE ESTA HOJA

DE INFORMACIÓN, LEERLA Y DE ENTENDERLA. En caso de dudas acerca del estudio o de sus derechos y responsabilidades, diríjase a la Dra. Pamela Jara quien le podrá informar acerca de todos los pormenores referentes al mismo.

Gracias por su valiosa colaboración.

ANEXO 3

PREPARACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DEL TEST DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL INESPECÍFICA

ES IMPORTANTE QUE LEA ESTAS INSTRUCCIONES Y QUE LAS CUMPLA PARA QUE SE PUEDA LLEVAR A CABO LA REALIZACIÓN DE LA PRUEBA DIAGNÓSTICA QUE HA SIDO SOLICITADA

La duración de esta prueba es de aproximadamente 1 hora.

Dado que son pruebas que reproducirán una situación de incomodidad para usted, su colaboración en las maniobras inhalatorias y en la espirometría, será importante para la validez de los resultados. La realización incluye las órdenes enérgicas sonoras por parte del personal realizador y la repetición de la técnica hasta que se realice correctamente.

Para realizar la prueba deberá firmar el consentimiento informado que se le ha entregado.

Si usted padece o ha padecido alguna enfermedad infecciosa como hepatitis, tuberculosis o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, debe decírselo al personal realizador para tomar las medidas profilácticas adecuadas.

Para la realización de esta prueba NO es necesario que se encuentre en ayunas.

No realizará ejercicio físico en las 6 horas previas a la realización de la prueba ni a lo largo del día.

Deberá abstenerse de fumar al menos 2 horas antes de la realización de la prueba.

Deberá tomar su medicación habitual teniendo en cuenta las salvedades recogidas en el siguiente punto.


Si toma alguno de los siguientes medicamentos, deberá suspenderlo según se indica:

- Betadrenérgicos acción corta (Terbasmin, Ventolin...) 6 horas antes.
- Beaadrenérgicos acción larga (Seretide, Plusvent, Anasma, Symbicort, Inhaladuo, Rilast, Oxis, Elvar, Bufomix, Duoresp, Foster, Onbrez, Flutiform, Anoro) 12 horas antes.
- Anticolinérgicos (Atrovent, Spiriva, Incruse, Ultibro, Seebri) 24 horas antes.
- Teofilinas orales (Theo Dur, Theolair, Pulmeno) y Nedocromilo (Tilad) 3 días antes.
- Antihistamínicos (Ebastel, Aeries, Polaramine, Azomyr, Xazal, Telfast) 3 días antes.
- Antileucotrienos (Montelukast, Singulair) al menos 4 días.

Si se ha vacunado recientemente de la gripe o ha padecido alguna infección respiratoria de tipo viral, indíquelo a la enfermera.

Puede seguir tomando corticosteroides bien orales (Urbason, Dacortin, Zamene, Dezacort) o inhalados (Pulmicort, Flixotide, Becloforte...) si bien, debe indicarlo antes de comenzar la prueba.

ANEXO 4

 <p style="text-align: center;">FUNDACIÓN Jiménez Díaz Cápico</p> <p style="text-align: center;">CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PRUEBAS DE HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL INESPECÍFICA</p>	<p style="text-align: center;">ETIQUETA IDENTIFICATIVA PACIENTE</p>
---	---

SERVICIO: ALERGOLOGÍA
MEDICO RESPONSABLE:

DIAGNOSTICO: PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO / TERAPÉUTICO PROPUESTO: Pruebas de hiperreactividad bronquial
--

ALERGIAS O ENFERMEDADES MANIFESTADAS POR EL PACIENTE:
RIESGOS RELACIONADOS CON LAS CIRCUNSTANCIAS PERSONALES O PROFESIONALES DEL PACIENTE:

<p style="text-align: center;">PRUEBA DE PROVOCACIÓN CON METACOLINA</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FINALIDAD: La prueba de de hiperreactividad o hiperrespuesta bronquial inespecífica es necesaria para determinar la existencia de hiperreactividad bronquial, una de las características del asma. ▪ NATURALEZA DEL PROCEDIMIENTO: Esta prueba consiste en la inhalación de diferentes concentraciones de Metacolina, Adenosina o Manitol para evaluar la respuesta de los bronquios a esta sustancia. Los sujetos normales no suelen responder a esta sustancia, pero sí los sujetos con Asma. • MOLESTIAS HABITUALES DERIVADAS DEL PROCEDIMIENTO: cualquiera de estas pruebas requieren de 30 a 60 minutos para su realización y pueden producir diversos grados de espasmo bronquial o crisis asmática ▪ RIESGOS LEVES: Existen ciertos riesgos en esta prueba, que consisten en general en la aparición de diversos grados de espasmo bronquial, que no suelen constituir ningún problema cediendo rápidamente a la administración de medicamentos inhalados. Excepcionalmente pueden producirse reacciones más severas. ▪ RIESGOS GRAVES Y SECUELAS: puede producir crisis de asma que requieran tratamiento broncodilatador ▪ ALTERNATIVAS: Estas técnicas están consideradas como las más específicas y las recomendadas para demostrar un hiperreactividad de sus bronquios, un signo típico del asma. Otras pruebas para demostrar esta hiperrespuesta, como la inhalación de aire seco tienen las mismas molestias y riesgos.

CONSENTIMIENTO	
Yo, D./D ^a con DNI como (marcar lo que proceda): <input type="checkbox"/> PACIENTE/ <input type="checkbox"/> REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR una vez he sido debidamente informado por el médico de todos los aspectos arriba mencionados, expreso de forma libre, voluntaria y consciente, y en pleno uso de las capacidades que me facultan para ello, mi CONSENTIMIENTO para el procedimiento diagnóstico/terapéutico propuesto, conociendo que en cualquier momento puedo revocar libremente este Consentimiento.	
Manifiesto mi consentimiento, Firma del paciente/Representante legal o tutor	Firma del médico responsable N° Colegiado
Fecha	Fecha

REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, D./D^a
como (marcar lo que proceda): ☐ PACIENTE/ ☐ REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR
revoco libremente el consentimiento informado firmado en el presente documento.

Manifiesto mi revocación, Firma del paciente/Representante legal o tutor	Firma del médico responsable Nº colegiado
Fecha	Fecha

NEGATIVA AL PROCEDIMIENTO PROPUESTO

Yo, D./D^a
como (marcar lo que proceda): ☐ PACIENTE/ ☐ REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR una vez he sido debidamente informado por el médico de todos los aspectos mencionados en el presente documento, expreso de forma libre, voluntaria y consciente, y en pleno uso de las capacidades que me facultan para ello, mi negativa a que se realice el procedimiento diagnóstico o terapéutico referido en el presente documento.

Manifiesto mi negativa al procedimiento propuesto, Firma del paciente/Representante legal o tutor	Firma del médico responsable Nº colegiado
Fecha	Fecha

RENUNCIA A SER INFORMADO Y AUTORIZACIÓN DE PROCEDIMIENTOS

Yo, D./D^a
como (marcar lo que proceda): ☐ PACIENTE/ ☐ REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR
Manifiesto mi voluntad de no ser informado y autorizo el/los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que el equipo clínico que me atiende considere necesarios.

Manifiesto mi renuncia a ser informado y autorizo los procedimientos necesarios, Firma del paciente/Representante legal o tutor	Firma del médico responsable Nº colegiado
Fecha	Fecha


Esta renuncia está limitada por el interés de la salud del propio paciente, de terceros, de la colectividad y por las exigencias terapéuticas del caso.

CAMBIO DE MEDICO

Yo, D./D^a
como (marcar lo que proceda): ☐ PACIENTE/ ☐ REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR
Manifiesto conocer y autorizo que el médico designado para realizar el procedimiento que me ha sido propuesto sea el Dr.

Manifiesto mi autorización al cambio de médico propuesto, Firma del paciente/Representante legal o tutor	Firma del médico que va a realizar el procedimiento Nº colegiado
Fecha	Fecha

ANEXO 5

 <p style="text-align: center;">FUNDACION Jiménez Díaz Cápío</p> <p style="text-align: center;">CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PRUEBAS DE HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL INESPECÍFICA</p>	<p style="text-align: center;">ETIQUETA IDENTIFICATIVA PACIENTE</p>
--	---

SERVICIO: ALERGOLOGÍA
MEDICO RESPONSABLE:

DIAGNOSTICO: PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO / TERAPÉUTICO PROPUESTO: Pruebas de hiperreactividad bronquial inespecífica

ALERGIAS O ENFERMEDADES MANIFESTADAS POR EL PACIENTE:
RIESGOS RELACIONADOS CON LAS CIRCUNSTANCIAS PERSONALES O PROFESIONALES DEL PACIENTE:

<p style="text-align: center;">PRUEBA DE PROVOCACIÓN CON MANITOL</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FINALIDAD: La prueba de de hiperreactividad o hiperrespuesta bronquial inespecífica es necesaria para determinar la existencia de hiperreactividad bronquial, una de las características del asma. ▪ NATURALEZA DEL PROCEDIMIENTO: Esta prueba consiste en la inhalación de diferentes concentraciones de Metacolina, Adenosina o Manitol para evaluar la respuesta de los bronquios a esta sustancia. Los sujetos normales no suelen responder a esta sustancia, pero sí los sujetos con Asma. • MOLESTIAS HABITUALES DERIVADAS DEL PROCEDIMIENTO: cualquiera de estas pruebas requieren de 30 a 60 minutos para su realización y pueden producir diversos grados de espasmo bronquial o crisis asmática ▪ RIESGOS LEVES: Existen ciertos riesgos en esta prueba, que consisten en general en la aparición de diversos grados de espasmo bronquial, que no suelen constituir ningún problema cediendo rápidamente a la administración de medicamentos inhalados. Excepcionalmente pueden producirse reacciones más severas. ▪ RIESGOS GRAVES Y SECUELAS: puede producir crisis de asma que requieran tratamiento broncodilatador ▪ ALTERNATIVAS: Estas técnicas están consideradas como las más específicas y las recomendadas para demostrar un hiperreactividad de sus bronquios, un signo típico del asma. Otras pruebas para demostrar esta hiperrespuesta, como la inhalación de aire seco tienen las mismas molestias y riesgos.
--

<p style="text-align: center;">CONSENTIMIENTO</p> <p>Yo, D./D^a con DNI como (marcar lo que proceda): <input type="checkbox"/> PACIENTE/ <input type="checkbox"/> REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR una vez he sido debidamente informado por el médico de todos los aspectos arriba mencionados, expreso de forma libre, voluntaria y consciente, y en pleno uso de las capacidades que me facultan para ello, mi CONSENTIMIENTO para el procedimiento diagnóstico/terapéutico propuesto, conociendo que en cualquier momento puedo revocar libremente este Consentimiento.</p>							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;"> Manifiesto mi consentimiento, Firma del paciente/Representante legal o tutor </td> <td style="padding: 5px;"> Firma del médico responsable </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> </td> <td style="padding: 5px;"> Nº Colegiado </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> Fecha </td> <td style="padding: 5px;"> Fecha </td> </tr> </table>	Manifiesto mi consentimiento, Firma del paciente/Representante legal o tutor	Firma del médico responsable		Nº Colegiado	Fecha	Fecha	
Manifiesto mi consentimiento, Firma del paciente/Representante legal o tutor	Firma del médico responsable						
	Nº Colegiado						
Fecha	Fecha						

REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, D./D^a
como (marcar lo que proceda): ☐ PACIENTE/ ☐ REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR
revoco libremente el consentimiento informado firmado en el presente documento.

Manifiesto mi revocación, Firma del paciente/Representante legal o tutor	Firma del médico responsable Nº colegiado
Fecha	Fecha

NEGATIVA AL PROCEDIMIENTO PROPUESTO

Yo, D./D^a
como (marcar lo que proceda): ☐ PACIENTE/ ☐ REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR una vez he sido debidamente informado por el médico de todos los aspectos mencionados en el presente documento, expreso de forma libre, voluntaria y consciente, y en pleno uso de las capacidades que me facultan para ello, mi negativa a que se realice el procedimiento diagnóstico o terapéutico referido en el presente documento.

Manifiesto mi negativa al procedimiento propuesto, Firma del paciente/Representante legal o tutor	Firma del médico responsable Nº colegiado
Fecha	Fecha

RENUNCIA A SER INFORMADO Y AUTORIZACIÓN DE PROCEDIMIENTOS

Yo, D./D^a
como (marcar lo que proceda): ☐ PACIENTE/ ☐ REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR
Manifiesto mi voluntad de no ser informado y autorizo el/los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que el equipo clínico que me atiende considere necesarios.

Manifiesto mi renuncia a ser informado y autorizo los procedimientos necesarios, Firma del paciente/Representante legal o tutor	Firma del médico responsable Nº colegiado
Fecha	Fecha


Esta renuncia está limitada por el interés de la salud del propio paciente, de terceros, de la colectividad y por las exigencias terapéuticas del caso.

CAMBIO DE MEDICO

Yo, D./D^a
como (marcar lo que proceda): ☐ PACIENTE/ ☐ REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR
Manifiesto conocer y autorizo que el médico designado para realizar el procedimiento que me ha sido propuesto sea el Dr.

Manifiesto mi autorización al cambio de médico propuesto, Firma del paciente/Representante legal o tutor	Firma del médico que va a realizar el procedimiento Nº colegiado
Fecha	Fecha

ANEXO 6

 <p style="text-align: center;">FUNDACION Jiménez Díaz Capió</p> <p style="text-align: center;">CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PRUEBAS DE INHALACIÓN BRONQUIAL CON AIRE SECO</p>	<p style="text-align: center;">ETIQUETA IDENTIFICATIVA PACIENTE</p>
--	---

SERVICIO: ALERGOLOGÍA

MEDICO RESPONSABLE:

DIAGNOSTICO:

PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO / TERAPÉUTICO PROPUESTO: Pruebas de hiperreactividad bronquial

ALERGIAS O ENFERMEDADES MANIFESTADAS POR EL PACIENTE:

RIESGOS RELACIONADOS CON LAS CIRCUNSTANCIAS PERSONALES O PROFESIONALES DEL PACIENTE:

PRUEBA DE PROVOCACIÓN CON AIRE SECO

- **FINALIDAD:** La prueba de inhalación bronquial con aire seco es necesaria para determinar la existencia de hiperreactividad bronquial, una de las características del asma y especialmente ligado al asma ligado al ejercicio físico.
- **NATURALEZA DEL PROCEDIMIENTO:** Esta prueba consiste en la inhalación de AIRE CON MUY BAJO GRADO DE HUMEDAD. Los sujetos normales no suelen responder a esta sustancia, pero sí los sujetos con Asma.
- **MOLESTIAS HABITUALES DERIVADAS DEL PROCEDIMIENTO:** esta pruebas requieren de 30 a 60 minutos para su realización y pueden producir diversos grados de espasmo bronquial o crisis asmática
- **RIESGOS LEVES:** Existen ciertos riesgos en esta prueba, que consisten en general en la aparición de diversos grados de espasmo bronquial, que no suelen constituir ningún problema cediendo rápidamente a la administración de medicamentos inhalados. Excepcionalmente pueden producirse reacciones más severas.
- **RIESGOS GRAVES Y SECUELAS:** puede producir crisis de asma que requieran tratamiento broncodilatador
- **ALTERNATIVAS:** Estas técnica está considerada como la más específica y la recomendada para demostrar un hiperreactividad de sus bronquios y sobre todo cuando está relacionado con el ejercicio. Otras pruebas para demostrar esta hiperrespuesta, como la inhalación de metacolina, adenosina o manitol tienen las mismas molestias y riesgos.

CONSENTIMIENTO

Yo, D./D^a con DNI como (marcar lo que proceda): ☐ PACIENTE/ ☐ REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR una vez he sido debidamente informado por el médico de todos los aspectos arriba mencionados, expreso de forma libre, voluntaria y consciente, y en pleno uso de las capacidades que me facultan para ello, mi **CONSENTIMIENTO** para el procedimiento diagnóstico/terapéutico propuesto, conociendo que en cualquier momento puedo revocar libremente este Consentimiento.

Manifiesto mi consentimiento, Firma del paciente/Representante legal o tutor	Firma del médico responsable N° Colegiado
Fecha	Fecha

REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, D./D^a
como (marcar lo que proceda): ☐ PACIENTE/ ☐ REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR
revoco libremente el consentimiento informado firmado en el presente documento.

Manifiesto mi revocación, Firma del paciente/Representante legal o tutor	Firma del médico responsable Nº colegiado
Fecha	Fecha

NEGATIVA AL PROCEDIMIENTO PROPUESTO

Yo, D./D^a
como (marcar lo que proceda): ☐ PACIENTE/ ☐ REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR una vez he sido debidamente informado por el médico de todos los aspectos mencionados en el presente documento, expreso de forma libre, voluntaria y consciente, y en pleno uso de las capacidades que me facultan para ello, mi negativa a que se realice el procedimiento diagnóstico o terapéutico referido en el presente documento.

Manifiesto mi negativa al procedimiento propuesto, Firma del paciente/Representante legal o tutor	Firma del médico responsable Nº colegiado
Fecha	Fecha

RENUNCIA A SER INFORMADO Y AUTORIZACIÓN DE PROCEDIMIENTOS

Yo, D./D^a
como (marcar lo que proceda): ☐ PACIENTE/ ☐ REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR
Manifiesto mi voluntad de no ser informado y autorizo el/los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que el equipo clínico que me atiende considere necesarios.

Manifiesto mi renuncia a ser informado y autorizo los procedimientos necesarios, Firma del paciente/Representante legal o tutor	Firma del médico responsable Nº colegiado
Fecha	Fecha

Esta renuncia está limitada por el interés de la salud del propio paciente, de terceros, de la colectividad y por las exigencias terapéuticas del caso.

CAMBIO DE MEDICO

Yo, D./D^a
como (marcar lo que proceda): ☐ PACIENTE/ ☐ REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR
Manifiesto conocer y autorizo que el médico designado para realizar el procedimiento que me ha sido propuesto sea el Dr.

Manifiesto mi autorización al cambio de médico propuesto, Firma del paciente/Representante legal o tutor	Firma del médico que va a realizar el procedimiento Nº colegiado
Fecha	Fecha

ANEXO 7

Adaptación de las fórmulas para el cálculo de PC y PD en las pruebas de metacolina y manitol respectivamente utilizando los parámetros oscilométricos.

1. METACOLINA

$$\text{Fórmula: } PC_{20-FEV1} = \frac{(20 - R1) (C2 - C1)}{(R2 - R1)} + C1$$

C2: concentración de dilución correspondiente a la caída del 20% o más del FEV1.

C1: concentración de dilución anterior a la caída del 20% o más del FEV1.

R2: % de caída del FEV1 en la C2 respecto al valor obtenido con el diluyente.

R1: % de caída del FEV1 en la C1 respecto al valor obtenido con el diluyente

$$\text{Fórmula modificada: } PC_{\%} - R5 \text{ o } X5 \text{ o } AX = \frac{(\% - R1) (C2 - C1)}{(R2 - R1)} + C1$$

% : Punto de corte para el parámetro a valorar

C2: concentración de dilución correspondiente a la caída del % o más del R5 o X5 o AX.

C1: concentración de dilución anterior a la caída del % o más del R5 o X5 o AX.

R2: % de caída del R5 o X5 o AX en la C2 respecto al valor obtenido con el diluyente.

R1: % de caída del R5 o X5 o AX en la C1 respecto al valor obtenido con el diluyente.

Ejemplo: Para calcular la PC para un incremento en R5 del 40%, se procede a reemplazar % Por 40, quedando la fórmula de la siguiente manera

$$PC40 - R5 = \frac{(40 - R1) (C2 - C1)}{(R2 - R1)} + C1$$

40 : Punto de corte para el parámetro a valorar

C2: concentración de dilución correspondiente a la caída del 40% o más del R5.

C1: concentración de dilución anterior a la caída del 40% o más del R5.

R2: % de caída del R5 en la C2 respecto al valor obtenido con el diluyente.

R1: % de caída del R5 en la C1 respecto al valor obtenido con el diluyente

2. Mamitol

$$\text{Fórmula: } PD15\text{-FEV1} = \frac{(15 - R1) (D2 - D1)}{(R2 - R1)} + D1$$

D2: dosis acumulada correspondiente a la caída del 15% o más del FEV1.

D1: dosis acumulada anterior a la caída del 15% o más del FEV1.

R2: % de caída del R5 o X5 o AX en la C2 respecto al valor obtenido con el diluyente.

R1: % de caída de R5 o X5 o AX en la C1 respecto al valor obtenido con el diluyente

$$\text{Fórmula modificada: } PD_{\%} - R5 \text{ o X5 o AX} = \frac{(\% - R1) (D2 - D1)}{(R2 - R1)} + D1$$

D2: dosis acumulada correspondiente a la caída del % o más del R5 o X5 o AX.

D1: dosis acumulada anterior a la caída del % o más de R5 o X5 o AX.

R2: % de caída de R5 o X5 o AX en la C2 respecto al valor obtenido con el diluyente.

R1: % de caída del R5 o X5 o AX en la C1 respecto al valor obtenido con el diluyente